



Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **243**

(51) **6 A01N 43/40, A61K 31/44**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К ПАТЕНТУ

(21) 96000293

(22) 24.05.96

(46) 24.11.99, Бюл. № 3 (15)

(71)(73) НОВАРТИС АГ (СН)

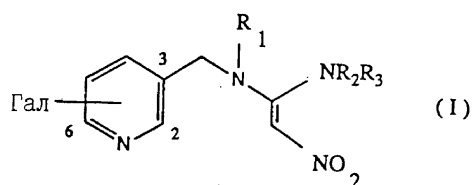
(72) Томас Фридель (АУ); Эрик Вильям Моизес (СН); Оливиер Тинембарт (СН); Петер Майен-фиш (СН); Лауренц Гселл (СН)

(86) РСТ/ЕР 92/01161 (23.05.92)

(56) ЕР, патент, 0302833, А 01 N 43/40, 1989.

(54) СПОСОБ БОРЬБЫ С БЛОХАМИ У ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ И СРЕДСТВО ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ БЛОХАМИ

(57) В заявке описываются соединения формулы 1



где:

Гал обозначает галоген, как фтор, хлор, бром или йод;

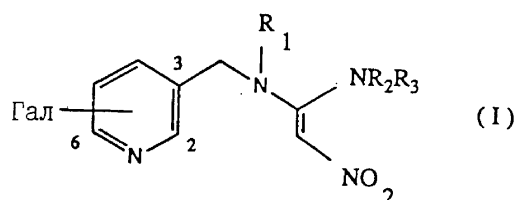
R₁ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил;

R₂ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил и

R₃ обозначает водород или C₁-C₆-алкил,

для применения в способе уничтожения блох у домашних животных, особенно у собак и кошек, причем предпочтительно системное применение. Применение осуществляют тем, что эффективное против блох количество веществ формулы 1 вводят через желудочно-кишечный тракт или в кровь животного-хозяина и, тем самым, системно домашнему животному, предпочтительно собаке или кошке.

Настоящее изобретение относится к способу борьбы с блохами у домашних животных и средству для предотвращения поражения домашних животных, прежде всего кошек и собак, с использованием в качестве активного начала производных 1-[N-(галоид-3-пиридилметил)]амино-2-нитроэтана общей формулы 1:



где:

Гал обозначает галоген, как фтор, хлор, бром или йод;

R₁ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил;

R₂ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил и

R₃ обозначает водород или C₁-C₆-алкил.

Особенностью данного изобретения является предпочтительное системное применение указанного средства, в основном путем орального введения животному-хозяину.

В ЕП 302389 описаны способ получения и соединения, под общую структурную формулу которых подпадают соединения формулы 1. однако, из широкого класса веществ, охватываемых настоящим патентом, используемые в данном изобретении соединения 1 представляют собой подгруппу веществ, которые не получены как таковые и не охарактеризованы. Описанные в ЕП 302389 соединения проявляют инсектицидную и акарацидную активность и, в частности, могут быть использованы для борьбы с приносящими вред растениям насекомыми и клещами. Действие указанных соединений на блох в патенте не упоминается.

Наиболее близкими к настоящему изобретению являются средства, содержащие соединения, описанные в ЕП 302833, которые частично по структуре совпадают с соединениями формулы 1.

Отличием является то, что соединения по патенту не имеют в пиридинском остатке атома галогена. Соединения же формулы 1 обязательно имеют один атом галогена на пиридинском остатке.

В описанных в ЕП-0302833 соединениях сказано, что они при хорошей переносимости теплокровными животными и растениями представляют собой ценные активные вещества в борьбе с вредителями и применяется для уничтожения вредителей на животных и на растениях. Среди приносящих вред

животным насекомых выделяют отряд Siphonaptera (блохи).

Неожиданно было найдено, что у соединений вышеуказанной формулы 1 благодаря введению атома галогена в остаток пиридила появляется совершенно неожиданная и значительно повышенная активность против блох. Это очень хорошо видно при сравнении свойств основного представителя согласно изобретению и наиболее близкого по структуре представителя уровня техники. Соответствующие сравнительные данные указаны ниже в примерах.

Исключительная активность соединений формулы 1 против блох имеет такое большое значение по той причине, что поражение блохами домашних животных и комнатных животных, особенно собак и кошек, представляет собой все еще недостаточно решенную проблему для ветеринарного врача и владельца животного.

На основании сложного жизненного цикла блох ни один из известных методов борьбы с этими очень назойливыми паразитами, которые не только переносят болезни, но и вызывают неприятные аллергии, не является удовлетворительным во всех отношениях, прежде всего по той причине, что большинство известных методов борьбы основывается на том, что активное вещество наносят на жизненное пространство различных стадии развития блох. Однако этот метод ввиду сложного жизненного цикла блох связан с очень большими затратами и не может фактически охватывать все жизненные пространства и поэтому соответственно ненадежен.

Если борьба направлена, например, на обработку выросших блох в шерсти, обычно средство против блох наносят на шерсть животного-хозяина; но различные ювенильные стадии блох, которые существуют не только в шерсти животного, но, главным образом, на почве, на коврах, на спальном месте животного, на стульях, в саду и во всех других местах, с которыми соприкасается пораженное животное, остаются без всякого внимания. Взрослые блохи на кошках и собаках (*Ctenocephalides felis* и *C. canis*) живут обычно в шерсти кошки-хозяина или собаки-

хозяина. Они питаются кровью животного-хозяина и откладывают свои яйца в шерсть животного. Однако, так как эти яйца сами не прилипают, они, как правило, быстро опадают и их можно найти в почве, на коврах, в корзине для собаки и кошки, на используемых животными стульях, в саду, на зимнем дворе и т.д.

Это означает, что все жизненное пространство комнатных животных заражено блошиными яйцами, из которых в течение двух дней образуются личинки. У личинок различают три стадии развития, которые продолжаются соответственно три дня. В последней стадии личинка плетет свой кокон и превращается в куколку. При благоприятных условиях, то есть при 33⁰С и при относительной влажности воздуха 65%, превращение яйца в куколку происходит приблизительно в течение 8-10 дней. Приблизительно еще через 8 дней в лежащих все еще на почве, на коврах, на спальных местах, на стульях и так далее коконах образуются молодые взрослые блохи. Молодые взрослые блохи пребывают там до тех пор, пока они не почуют присутствия приемлемого животного-хозяина, затем они вылупляются из своего кокона и пытаются прыгнуть на животное хозяина. Отсюда видно, что проходит по меньшей мере три недели, пока из яйца развивается взрослая молодая блоха, которая может снова поражать животное-хозяина.

Однако эта молодая блоха может в течение нескольких месяцев, возможно до одного года, оставаться в своем коконе. С другой стороны, при менее благоприятных условиях развитие от яйца до взрослой молодой блохи может потребовать от 4 до 5 месяцев. Блохи для достижения своей половой зрелости нуждаются в крови как продукте питания, чтобы размножаться, и эта кровь тоже должна быть от животного-хозяина. Ее берут обычно из выделений взрослых блох, которые живут на животном-хозяине. Эти выделения содержат большие количества неусвоенной организмом крови.

Этот продолжительный жизненный цикл, который имеет место отдельно от животного-хозяина, оказывает значительное влияние на успешную борьбу с блохами на животном-хозяине.

Только если очень быстро и успешно бороться с блохами в шерсти животного-хозяина, то есть, если всех взрослых блох за очень короткое время убивать соответствующим активным веществом, кошка или собака защищены от риска повторного поражения вылупившимися вновь молодыми блохами.

Поражение блохами собак и кошек имеет неприятные сопутствующие явления не только для обрабатываемого животного, но и для владельца животного. Подобные неприятности приводят, например, к местным раздражениям или назойливому зуду и часто заканчиваются интенсивным чесанием. Большая часть животных подвержена аллергии на выделения блох, что приводит на теле животного к изменениям кожи, сопровождаемым очень сильным зудом и корками вокруг мест укуса. Эти изменения кожи имеют обычно диаметр около 3 мм или больше и часто делают животное злобным и побуждают его к чесанию, так что впоследствии это приводит к появлению проплешин.

Кроме того, пораженные блохами животные постоянно подвержены опасности быть инфицированными *Dipylidium*, видом ленточного червя, который переносится блохами.

Поражение блохами исключительно неприятно не только для пораженного животного, но и вызывает также у владельца животного неприятные сопутствующие явления, после чего последний, наконец, узнает по необычному поведению своего комнатного животного, что оно болеет и страдает и что он должен помочь ему. Кроме того, для владельца животного может оказаться неприятным, если он избавляется от своего пораженного животного, если оно умирает или его удаляют время от времени из привычного окружения, так как находящиеся на полу вновь вылупившиеся блохи при длительном отсутствии соответствующего животного-хозяина поневоле поражают человека, хотя они и не могут размножаться, используя кровь человека в качестве единственного источника питания. Даже, если собака или кошка присутствует, владелец животного может быть искусан блохами.

Далее, блохи на собаках и кошках или их выделения у многих людей могут приводить к похожим на аллергию заболеваниям кожи, которые во многих случаях заставляют удалять ком-

натное животное. Поэтому уже с давних пор желательно эффективное уничтожение блох у собак и кошек.

Известен ряд традиционных методов борьбы, которые однако имеют различные недостатки. Если используют, например, блошинные гребни, которые на поверхности кодированы инсектицидом, то владельцу животного не остается ничего другого, как интенсивно и часто расчесывать животное, что, в зависимости от размера животного, может отнимать от нескольких минут до одного часа и не каждым животным переносится терпеливо. Но и не каждый владелец животного готов тратить на это время. Применение соответствующих активных шампуней против блох нельзя проводить, во многих случаях, так как большинство кошек, а также многие собаки отказываются от купания или их можно купать только с применением силы, так что разбрызгивается вода и активное вещество, которые приходится убирать. Кроме того, действие такой обработки купанием сохраняется максимально около одной недели, и хлопотную процедуру следует повторять. С такими же или подобными проблемами приходится считаться при применении смазываний маслом (dips) или промывок (rinses). Применение порошков (dusting powders) также переносится животным, в общем, не без сопротивления, так как все же требуется несколько минут, чтобы равномерно обработать всю поверхность шерсти, причем неизбежно немного пыли проникает в зев, в нос и глаза. Даже при тщательном применении нельзя исключить того, чтобы животное и человек не вдыхали порошок. Практически нельзя избежать того, чтобы и человек не вступал в более или менее интенсивный контакт со средством.

При применении аэрозолей может возникнуть неприятная неожиданность, так как большинство животных, особенно кошки, уже при шуме разбрызгивания обращаются в бегство или становятся агрессивными. Кроме того, аэрозоли имеют также все перечисленные для порошков недостатки, причем добавляется еще то, что они более тонко распределяются в атмосфере и поэтому вдыхаются человеком и животным. Блох часто уничтожают также при помощи так, называемых блошинных ошейников, которые на время гарантируют хорошую эффективность. Определенный недостаток проявляется при этой обработке прежде всего из-за очень ограниченного локального применения. Хотя убивающее действие в области горла и в области груди составляет в общем 100%, однако, расположение дальше части тела почти не подвергаются воздействию. Кроме того, действие этих ошейников ограничено по времени. Наряду с этим, многие из этих ошейников выглядят непривлекательно и могут мешать животному. Сегодня можно купить также медальоны, которые подвешиваются на обычные ошейники и которые по замыслу должны быть активными. Хотя последние выглядят зрительно привлекательно, однако их действие неудовлетворительно, так как контакт с шерстью недостаточен. В качестве Spot-On-препаратов предлагается использовать некоторые активные против блох органические соединения фосфора, которые наносятся на локально ограниченном месте шерсти. Они имеют, в общем, краткосрочное хорошее действие против взрослых блох, причем примененные средства часто токсичны. Органические соединения фосфора частично назначают также для орального применения, причем их использование ограничено, однако, узкими пределами безопасности и их ни в коем случае нельзя вводить одновременно с другими органическими соединениями фосфора.

Таким образом, можно сказать, что существующие до сих пор способы, при которых стремятся уничтожить взрослую блоху, дают такие неудовлетворительные результаты прежде всего по той причине, что они зависят от терпения и от ловкости пользователя в обращении с пораженным животным-хозяином. Успех общепринятых средств целиком зависит от того, как часто и как широко пользователь, а это обычно владелец животного, применяет активное вещество на животном-хозяине и как тщательно он дезинфицирует окружающую среду, в которой живет животное-хозяин. Существующие методы сравнительно дорогостоящи, требуют много времени и не обещают особо долговременного успеха. На короткий срок вполне можно достигнуть облегчения при помощи традиционных средств.

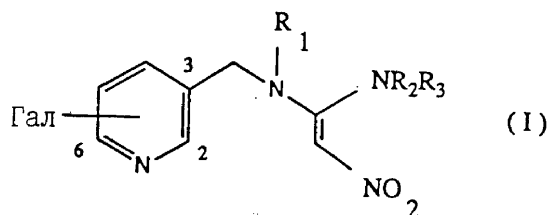
При традиционных методах или средствах до сих пор недостаточно принимали во внимание тот факт, что в силу особого жизненного цикла блох собаки и кошки снова и снова инфицируются, во-первых, поскольку нельзя избежать контакта с яйцами блох, с личинками блох и с мо-

лодыми, взрослыми блохами на земле или в ближайшем окружении животного, а во-вторых, поскольку многие комнатные животные постоянно вступают в контакт с инфицированными.

Постоянно повторяющуюся реинвазию не удастся предотвратить традиционными средствами в достаточной мере или можно достигнуть только с большими затратами дезинфицирующих средств и т.д.

Неожиданно было найдено, что при помощи определенных системных способов применения и при использовании соединений формулы 1 в качестве активных веществ можно очень быстро и полностью уничтожать взрослых блох и в результате этого прерывать сложный цикл развития блох.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является способ борьбы с блохами у домашних животных оральным введением активного вещества животному. В качестве активного вещества животному вводят в эффективном количестве соединения формулы 1



где:

Гал обозначает галоген, как фтор, хлор, бром или йод;

R₁ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил;

R₂ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил и

R₃ обозначает водород или C₁-C₆-алкил.

Предпочтительны соединения формулы 1, имеющие ярко выраженное действие против блох, выбранные из группы:

а) соединения формулы 1, где Гал находится в 6-положении и обозначает фтор, хлор или бром, но прежде всего хлор;

б) соединения формулы 1, где R₁ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил, преимущественно водород, метил либо этил, или циклопропил, прежде всего этил;

с) соединения формулы 1, где R₂ обозначает C₁-C₃-алкил или циклопропил, прежде всего метил;

д) соединения формулы 1, где Гал обозначает галоген, как фтор, хлор, бром или йод; R₁ обозначает водород, метил, C₃-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил и R₂ обозначает водород, C₁-C₆-алкил.

Среди указанных групп соединений (а)-(д) предпочтительны прежде всего те, в которых R₃ обозначает водород.

Среди указанных групп соединений 1 особенно предпочтительно соединение:

1-[N-(6-хлор-3-пиридилметил)]-N-3-этиламино-1-метиламино-2-нитроэтилен.

Под значением “алкил”, в зависимости от числа указанных атомов углерода, следует понимать группы с прямой или разветвленной цепью, например: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор.-бутил, трет.-бутил, изобутил и т.д. Под “Гал” следует понимать фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор, хлор или бром, однако, прежде всего хлор. “Циклоалкил”, в зависимости от числа указанных атомов углерода, обозначает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и так далее, причем особенно предпочтителен циклопропил.

Обычным домашним животным, о котором идет речь, является кошка или собака. Ювенильные стадии блох можно дополнительно уничтожать традиционными средствами против блох, действующими против личинок или яиц.

Обычно содержащее активное вещество средство вводят равномерными разовыми дозами.

Как правило, активное вещество вводят животному-хозяину в количествах от приблизительно 0,01 мг/кг веса тела до приблизительно 800 мг/кг веса тела, предпочтительно в количествах от приблизительно 0,1 мг/кг веса тела до приблизительно 200 мг/кг веса тела.

Особенно предпочтительны количества от приблизительно 0,5 мг/кг веса тела до приблизительно 30 мг/кг веса тела. Кошке или собаке, как правило, вводят регулярно дозу от 0,5 мг/кг массы тела до приблизительно 100 мг/кг массы тела активного вещества.

Так как эти вещества свое отличное действие против блох обнаруживают еще и в том случае, когда их назначают животному-хозяину системно, возможно также, кроме орального, парентерального, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения, благодаря их целенаправленному периодическому назначению простым способом прерывать описанный порочный круг постоянно повторяющейся реинвазии, пока не вымрут все ранние стадии развития блох в жизненном пространстве животного-хозяина. Блох уничтожают, препятствуют их размножению, препятствуют развитию ювенальных стадий, и они не могут больше поражать животное-хозяина, в результате чего жизненное пространство собак и кошек продолжительное время может быть свободно от блох. Единственная неизбежная возможность реинвазии распространяется на контакт с пораженными животными, и этот аспект, естественно, может быть исключен на 100% только при помощи длительной обработки. Однако этот остаточный риск имеет второстепенное значение.

Было найдено, что благодаря оральному приему, парентеральному приему или также благодаря имплантату эффективного против блох количества соединений формулы 1 можно резко снизить или полностью предотвратить поражение блохами домашних животных, таких как кошки и собаки.

Однако, неожиданным в связи с настоящим изобретением является то, что полного действия достигают также и тогда, когда одно из активных веществ назначают животному-хозяину при сравнительно низких нормах расхода, и оно лишь окольным путем через желудочно-кишечный тракт и, следовательно, через всосанную кровь достигает взрослой блохи как объекта. С полным умерщвлением взрослых блох после системного применения активного вещества можно достигнуть уничтожения блох. Комбинацией этого системного применения активного вещества с сопутствующими мероприятиями, например, дезинфекцией местопребывания животного-хозяина, возможно еще более быстрое решение проблемы борьбы с блохами; но и без этих сопутствующих мероприятий популяцию блох в течение нескольких недель или самое позднее месяцев уничтожают совсем или снижают до приемлемого минимума.

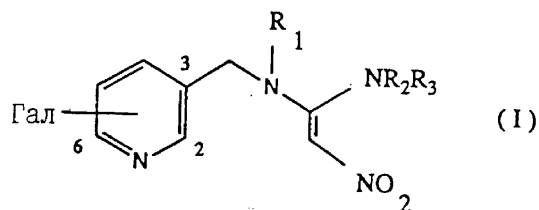
Соединения формулы 1 оказывают действие на ювенальные стадии развития блох в результате того, что личинки блох, которые вылупляются из блошиных яиц, зависят, в основном, от выделений взрослых блох, так как они питаются этими экскрементами. Однако выделения блох содержат также большие количества не переваренной крови животного-хозяина и служат развивающимся блохам как источник протеина. Однако, так как активные вещества формулы 1 очень быстро убивают взрослых блох, необходимые выделения отсутствуют, и ювенальные стадии лишены питательной среды, так что последние погибают прежде, чем они достигают взрослой стадии. Это тоже значительно способствует прерыванию сложного жизненного цикла блох и препятствует тому, что животные-хозяева в своем жизненном пространстве постоянно снова инфицируются находящимися повсюду яйцами и вылупляющимися из них личинками.

Таким образом, настоящее изобретение позволяет достигнуть решения двух задач: во-первых, предотвращение реинвазии домашних животных блохами и, во-вторых, одновременно подавление размножения блох.

Согласно изобретению соединения формулы 1 назначают таким образом, что они могут в достаточном количестве поглощаться взрослой, сосущей блохой с кровью животного-хозяина и быстро убивать взрослую блоху, прежде чем последняя через свои выделения сможет приготовить достаточно незараженное питание для личинок блох. Этого достигают при помощи активных веществ по изобретению благодаря различным формам применения, например, вводя орально композицию с активным веществом.

Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является средство для предотвращения поражения домашних животных блохами, содержащее активное вещество и целевые

добавки. В качестве активного вещества оно содержит зффективное количество соединения формулы 1



где:

Гал обозначает галоген, как фтор, хлор, бром или йод;

R₁ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил;

R₂ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил и

R₃ обозначает водород или C₁-C₆-алкил, а в качестве одной из целевых добавок - корм для животного.

Предпочтительно речь идет о корме для собак или кошек и предпочтительно в качестве активного вещества средство содержит соединение 1-[N-(6-хлор-3-пиридилметил)]-N-этиламино-1-метиламино-2-нитро-этилен.

Композиция означает в этом случае, например, порошок, таблетки, гранулы, капсулы, эмульсию, пену, микрокапсулы и так далее, причем непосредственно препарат не требуется давать животному, а целесообразно подсыпать его в корм, так как эта форма применения доставляет меньше неудобств как животному-хозяину, так и пользователю. Само собой разумеется, все вводимые орально составы, наряду со всеми веществами, могут содержать другие добавки, которые способствуют добровольному приему животным-хозяином, например, пригодные ароматические вещества. Оральное применение, ввиду простоты, представляет собой один из предпочтительных вариантов этого изобретения. Другим видом применения является парентеральное применение, например, путем подкожной инъекции или инъекции в вену, или препарат длительного действия ("депо"-форма) в форме имплантата.

Оральное применение включает, например, назначение собачьего и кошачьего корма, который уже содержит примешанное активное вещество, например, бисквит или лакомство, жевательная таблетка, водорастворимые капсулы или таблетки в водорастворимой форме, которые можно капать на корм, или в других, примешиваемых к корму животного формах. Имплантаты включают также все приспособления, которые можно вводить в тело животного для выделения активного вещества.

Перкутанные формы применения включают, например, подкожное, кожное, внутримышечное и даже внутривенное назначение впрыскиваемых форм. При этом, кроме обычных шприцев для инъекции с иглами, для указанной цели служат также аппараты с гидравлическим ударом без игл, а также Pour-on- и Spot-on-композиции.

Благодаря выбору пригодной рецептуры можно ускорять способность проникновения активного вещества через живую ткань животного или обеспечивать его наличие. Это имеет значение в том случае, если применяют, например, очень труднорастворимое активное вещество, незначительная растворимость которого требует способствующего растворимости действия, так как жидкость организма животного может растворять сразу только незначительные количества активного вещества.

Далее, активное вещество может включаться также в матричную рецептуру, которая физическим путем препятствует его разложению и сохраняет постоянное наличие активного вещества. Эту матричную композицию впрыскивают в организм и она остается там как "депо", из которого непрерывно высвобождается активное вещество. Подобные матричные композиции известны специалисту. Речь идет в основном о воскообразных, полутвердых веществах, как, например, растительные воски и полиэтиленгликоли с высоким молекулярным весом.

Высокое наличие активного вещества получают также введением имплантата активного вещества в животное. Такие имплантаты широко распространены в ветеринарной медицине и выполнены часто из кремнийсодержащего полимера. При этом активное вещество диспергировано

но в твердом полимере или находится внутри полимерного полого корпуса. При этом следует обратить внимание на то, что выбирают активное вещество, которое растворимо в полимерном имплантате, так как оно сначала растворяется в нем и затем непрерывно просачивается из полимерного материала в жидкость организма обрабатываемого животного.

Норма освобождения активного вещества из имплантата и тем самым промежуток времени, в котором имплантат действует, определяют в основном точностью калибровки (количеством активного вещества в имплантате) имплантата, окружением имплантата и полимерным составом, из которого изготовлен имплантат.

Введение активного вещества с помощью имплантата является другой предпочтительной частью изобретения. Подобное введение является исключительно экономичным и эффективным, так как имплантат с правильно рассчитанными размерами гарантирует постоянную концентрацию активного вещества в ткани животного-хозяина. В настоящее время имплантаты могут изготавливаться таким образом и простым способом имплантироваться, что они в состоянии выделять активное вещество в течение нескольких месяцев. После имплантирования отпадает всякая другая неприятная процедура для животного, и больше не требуется заботиться о дозировании.

Введение ветеринарно-медицинских добавок в корм животного очень хорошо известно из области ветеринарной медицины. Обычно сначала изготавливают так называемый премикс (предварительную микстуру), в котором активное вещество диспергировано в жидкости или тонко распределено в твердых веществах-носителях. Этот премикс может содержать обычно в зависимости от требуемой конечной концентрации в корме приблизительно 1-800 г вещества на 1 кг премикса.

Кроме того, известно, что активные вещества могут подвергаться гидролизу или ослаблению компонентами корма. Такие активные вещества обычно помещают в защитную матрицу, например, в желатин, в сочетании с другими веществами, прежде чем добавлять их к премиксу.

Следовательно, настоящее изобретение относится как к уничтожению взрослых блох на домашнем животном, так и к задержке дальнейшего развития личинок блох благодаря лишению их питания, что равносильно системной профилактике реинфекции домашних животных, прежде всего блохами. Этого достигают тем, что указанному животному-хозяину вводят орально, парентерально или при помощи имплантата эффективное против блох количество по меньшей мере одного соединения формулы 1.

Настоящее изобретение относится, следовательно, также к предотвращению размножения блох, состоящему в том, что блохи благодаря системному введению активного вещества животному-хозяину в качестве питания используют зараженную кровь, которая содержит эффективное против блох количество по меньшей мере одного соединения формулы 1. Этого проще всего достигают тем, что эффективное против блох количество соединения формулы 1 вводят животному-хозяину в виде добавки в корм, и таким путем оно попадает на живущих на животном-хозяине блох.

Соединения формулы 1 целесообразно применять при дозировке от 0,01 до 800, предпочтительно от 0,1 до 200, прежде всего от 0,5 до 30 мг/кг веса тела животного-хозяина, причем предпочитают оральное введение.

Желательная доза, которую можно регулярно вводить животному-хозяину, составляет от 0,5 до 100 мг/кг веса тела. Введение целесообразно проводить ежедневно или раз в неделю.

Общая доза при одном и том же активном веществе может изменяться от одного рода животного к другому и также внутри одного рода, так как она, в частности, зависит от веса и конституции животного.

При использовании активное вещество по изобретению обычно применяют не в чистом виде, а предпочтительно в виде средства, которое наряду с активным веществом содержит компоненты, ускоряющие применение, причем могут использоваться такие компоненты, которые полезны животному-хозяину. Само собой разумеется, наряду с уничтожением взрослых блох по изобретению можно использовать дополнительно традиционные методы, при которых уничтожают ювенальные стадии блох, однако последнее не является абсолютно необходимым.

Подобные применяемые по изобретению средства содержат, как правило, от 0,1 до 99 вес.%, прежде всего от 0,1 до 95 вес.% соединения формулы 1 и от 99,9 до 1 вес.%, прежде всего от 99,9 до 5 вес.% твердой или жидкой, нетоксичной добавки, в том числе от 0 до 25 вес.%, прежде всего от 0,1 до 25 вес.% нетоксичного поверхностно-активного вещества.

В то время, как в продаже имеются предпочтительно концентрированные средства, конечный потребитель применяет, как правило, разбавленные средства.

Такие средства могут содержать еще другие добавки, как стабилизаторы, пеногасители, регуляторы вязкости, связующие средства, активаторы сцепления и другие активные вещества для достижения специальных эффектов.

В качестве вспомогательных средств композиции можно использовать материалы, известные из ветеринарно-медицинской практики для орального, парентерального применения и для имплантатов. Ниже приведены некоторые примеры.

Пригодными веществами-носителями являются, в частности, наполнители, как сахар, например, лактоза, сахароза, манит или сорбит; препараты на основе целлюлозы и/или фосфаты кальция, например, трикальций фосфат или гидрофосфат кальция; далее связующие средства, как крахмальный клей с применением, например, кукурузного, пшеничного, рисового или картофельного крахмала, желатин, трагант, метилцеллюлоза и/или, если желательны, средства, способствующие набуханию, как вышеназванные крахмалы; далее карбоксиметиловый крахмал, сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Вспомогательными средствами являются, в первую очередь, средства для регулирования текучести и смазочные средства, например, кремниевая кислота, тальк, стеариновая кислота или ее соли, как стеарат магния или стеарат кальция, и/или полиэтиленгликоль. Ядра драже могут иметь пригодные, при определенных условиях устойчивые к действию желудочного сока покрытия, причем применяют, в частности, концентрированные растворы сахара, которые при определенных условиях содержат гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или двуокись титана, или лаковые растворы в пригодных органических растворителях или смеси растворителей, или для получения устойчивых к желудочному соку покрытий - растворы пригодных препаратов на основе целлюлозы, как фталат ацетилцеллюлозы или фталат оксипропилметилцеллюлозы. К таблеткам или к покрытиям драже можно добавлять красителя, ароматические вещества или пигменты, например, для идентификации или для обозначения различных доз активного вещества.

Другие препараты для орального применения представляют собой разъемные капсулы из желатина, а также мягкие, закрытые капсулы из желатина и пластификатора, как глицерин или сорбит. Разъемные капсулы могут содержать активное вещество в форме гранулята, например, в смеси с наполнителями, как лактоза, связующими средствами, как крахмалы, и/или смазывающими средствами, как тальк или стеарат магния, и при определенных условиях со стабилизаторами. В мягких капсулах активное вещество растворено или суспендировано в пригодных жидкостях, как жирные масла, парафиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли, причем можно также добавлять стабилизаторы. Предпочтительными являются, в частности, капсулы, которые можно не только легко разгрызть, но и проглатывать без разжевывания.

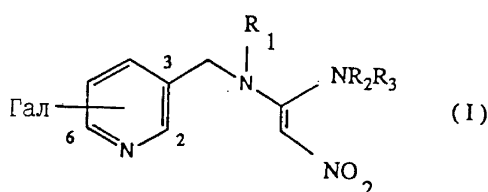
Для парентерального введения применяются, в первую очередь, водные растворы активного вещества в водорастворимой форме, например, водорастворимой соли, далее суспензии активного вещества, как соответствующие маслянистые суспензии для инъекций, причем применяют пригодные липофильные растворители или индифферентные основы лекарственного препарата, как жирные масла, например, кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, например, этилолеат, или триглицериды, или водные суспензии для инъекции, которые содержат повышающие вязкость вещества, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит и/или декстран и при определенных условиях стабилизаторы.

Препараты настоящего изобретения можно получать известным способом, например, при помощи традиционных методов смешивания, гранулирования, дражирования, растворения или лиофилизации. Так фармацевтические препараты для орального применения можно получать комбинированием активного вещества с твердыми веществами-носителями, полученную смесь

при определенных условиях гранулируют, и смесь или гранулят, если желательно или необходимо, после добавки пригодных вспомогательных веществ перерабатывают в таблетки или ядра драже.

В нижеследующей таблице приведены конкретные производные 1-[N-(гало-3-пириметил)-N-метиламино-1-алкиламино-2-нитроэтилена и физико-химические характеристики этих соединений. Указанные соединения формулы 1 могут быть использованы в данном изобретении. Однако представленный перечень соединений никоим образом не ограничивает объем данного изобретения, и лишь служит примером, иллюстрирующим изобретение. Температуры указаны в градусах Цельсия.

Таблица А



Соед. №	Гал	R ₁	R ₂	R ₃	Т.пл., °C
1.1	6-Cl	CH ₃	CH ₃	H	87-90
1.2	6-Cl	C ₂ H ₅	CH ₃	H	желтое масло
1.3	6-Cl	CH ₃	C ₂ H ₅	H	112-114
1.4	6-Cl	CH ₃	C ₃ H ₇ -i	H	133-135
1.5	6-Cl	CH ₃	C ₄ H ₉ -n	H	
1.6	6-Cl	CH ₃	C ₄ H ₉ -t	H	
1.7	6-Cl	CH ₃	C ₄ H ₉ -s	H	
1.8	6-Cl	CH ₃	C ₅ H ₉ -n	H	
1.9	6-Cl	CH ₃	C ₆ H ₁₃ -n	H	
1.10	6-F	CH ₃	CH ₃	H	100-100.5
1.11	5-Br	CH ₃	CH ₃	H	116-117
1.12	2-Cl	CH ₃	CH ₃	H	106-113
1.13	6-Cl	C ₃ H ₇ -i	CH ₃	H	
1.14	6-Cl	C ₄ H ₉ -n	CH ₃	H	
1.15	6-Cl	C ₄ H ₉ -t	CH ₃	H	
1.16	6-Cl	C ₄ H ₉ -s	CH ₃	H	
1.17	6-Cl	C ₆ H ₁₃ -n	CH ₃	H	
1.18	6-Cl	циклопропил	CH ₃	H	104-105
1.19	6-Cl	циклобутил	CH ₃	H	
1.20	6-Cl	циклопентил	CH ₃	H	
1.21	6-Cl	циклогексил	CH ₃	H	
1.22	6-Cl	циклогептил	CH ₃	H	
1.23	6-Cl	H	CH ₃	H	158-161
1.24	6-Cl	C ₂ H ₅	H	H	159-161
1.25	6-Cl	CH ₃	H	H	202 разлож.
1.26	5-Cl	CH ₃	CH ₃	H	
1.27	4-Cl	CH ₃	CH ₃	H	
1.28	6-Cl	циклопропил	C ₂ H ₅	H	144-146

1.29	6-F	C ₂ H ₅	CH ₃	H	масло
1.30	6-Br	C ₂ H ₅	CH ₃	H	79-80
1.31	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	97-98
1.32	6-Br	CH ₃	CH ₃	H	130-131
1.33	6-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	110-112
1.34	6-Cl	H	C ₂ H ₅	CH ₃	87-88
1.35	6-Cl	C ₃ H ₇ -i	H	H	смола
1.36	6-Cl	H	H	H	188-190
1.37	6-Cl	C ₃ H ₇ -n	H	H	185-186
1.38	6-Cl	C ₃ H ₇ -n	H	CH ₃	102-103
1.39	6-Cl	C ₃ H ₇ -i	H	CH ₃	119-120
1.40	6-Cl	циклопропил	H	циклопропил	113-115

Ниже представлены примеры композиций, в которых в качестве активного вещества используют 1-[N-(6-хлор-3-пиридилметил)]-N-этиламино-1-

метиламино-2-нитро-этилен.

Пример 1: Таблетки, содержащие 25 мг активного вещества:

Компоненты (для 1000 таблеток)	Количество, г
Активное вещество	25,0
Лактоза	100,7
Пшеничный крахмал	7,5
Полиэтиленгликоль 6000	5,0
Тальк	5,0
Стеарат магния	1,8
Деминерализованная вода	необходимое количество

Получение: Все твердые ингредиенты сначала просеивают через сито с размером отверстий 0,6 мм. Затем смешивают активное вещество, лактозу, тальк и половину количества крахмала. Другую половину крахмала суспендируют в 40 мл воды и эту суспензию добавляют к кипящему раствору полиэтиленгликоля в 100 мл воды. Полученный крахмальный клейстер добавляют к основному количеству и смесь, если необходимо, гранулируют при добавлении воды. Гранулы сушат в течение ночи при 35°C, просеивают через сито с размером отверстий 1,2 мм, смешивают со стеаратом магния и формуют в вогнутые с обеих сторон таблетки с размером около 6 мм.

Пример 2: Таблетки, содержащие 0,02 г активного вещества:

Состав (для 10000 таблеток)	Количество, г
Активное вещество	200,00
Лактоза	290,80
Картофельный крахмал	274,70
Стеариновая кислота	10,00
Тальк	200,00
Стеарат магния	2,50
Коллоидная двуокись кремния	32,00
Этанол	необходимое количество

Получение: Смесь активного вещества, лактозы и 194,70 г картофельного крахмала смачивают раствором стеариновой кислоты в этаноле и гранулируют через сито. После сушки при-мешивают остальной картофельный крахмал, тальк, стеарат магния и коллоидную двуокись

кремния и прессуют смесь в таблетки весом по 0,1 г, которые по желанию могут быть снабжены разделительными насечками для более точного дозирования.

Пример 3: Капсулы, содержащие 0,025 г активного вещества:

Состав (для 1000 таблеток)	Количество, г
Активное вещество	25,00
Лактоза	249,80
Желатин	2,00
Кукурузный крахмал	10,00
Тальк	15,00
Вода	необходимое количество

Получение: Смешивают активное вещество с лактозой, смачивают смесь равномерно водным раствором желатина и гранулируют через сито с размером отверстий 1,2-1,5 мм. Гранулят смешивают с высушенным кукурузным крахмалом и тальком и дозируют порции по 300 мг в капсулы из твердого желатина (размер 1).

Пример 4: Премикс (кормовая добавка)

0,25 вес.частей	активное вещество
4,75 вес.частей	вторичный фосфат кальция, глинозема, аэросила, карбоната или извести смешивают до однородности с
95 вес.частями	корма животного

Пример 5: Премикс (кормовая добавка)

0,40 вес.частей	активное вещество
5,00 вес.частей	аэросила/извести (1:1) смешивают до однородности с
94,6 вес.частями	имеющегося в продаже сухого корма

Пример 6: Концентрат эмульсии

20 вес.частей	активное вещество смешивают с
20 вес.частями	эмульгатора, например, смеси простого алкиларилполиглицевого эфира с алкиларилполисульфонатами, и с
60 вес.частями	растворителя

до тех пор, пока раствор полностью не гомогенизируется. Разбавлением водой получают эмульсии требуемой концентрации.

Пример 7: Растворы (например, для применения в качестве питьевой добавки)

15 вес.% активного вещества в 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксолане

10 вес.% активного вещества в простом моноэтиловом эфире диэтиленгликоля

10 вес.% в полиэтиленгликоле 300 и

5 вес.% в глицероле.

Пример 8: Растворимый порошок.

25 вес.частей	активное вещество
1 вес.часть	лаурилсульфата натрия
3 вес.части	коллоидного силикагеля
71 вес.часть	мочевины

Компоненты смешивают и измельчают друг с другом до состояния однородности.

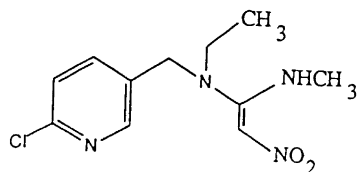
К описанным композициям можно добавлять другие биологически активные вещества или добавки, которые ведут себя нейтрально по отношению к активным веществам и не оказывают вредного влияния на обрабатываемое животное-хозяина, а также минеральные соли или витамины.

Биологические примеры:

Пример 9: Сравнительный опыт для действия против *Ctenocephalides felis* (кошачья блоха).

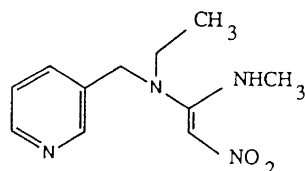
Согласно нижеследующему протоколу испытывали в качестве активного вещества 1-[N-(6-хлор-3-пиридилметил)]-N- этиламино-1-метиламино-2-нитроэтилен формулы:

Активное вещество (А) [по изобретению]



и наиболее близкое по структуре, описанное в ЕР-0,302.833 соединение формулы:

Вещество (В) [из уровня техники]



испытывали для сравнения с необработанной контрольной группой блох.

Протокол испытаний:

20 взрослых блох вида *Ctenocephalides felis* помещают в низкую круглую клетку, которая с обеих сторон закрыта марлей. Затем на эту клетку устанавливают сосуд, который на нижней стороне закрыт параплазменной мембраной. Сосуд содержит кровь, которая содержит 1,0 частей на миллион активного вещества и подогревается постоянно до 37°C. Блохи поглощают кровь через мембрану. Через 24 и 48 часов после начала испытания производят оценку. Из сравнения числа мертвых блох с обработанной кровью с блохами с необработанной кровью (контрольная группа) определяют процент снижения популяции (% действия). Через 24 часа после обработки кровь заменяют новой, также обработанной, и продолжают опыт с выжившими блохами. Необработанную кровь контрольной группы также заменяют через 24 часа.

Результаты:

Все три группы блох [(контрольная группа/необработанная кровь); (группа А/кровь, обработанная веществом А по изобретению) и (группа В/кровь, обработанная веществом В из уровня техники)] сразу начали поглощать кровь, как только их поместили в испытательную установку. Поведение контрольной группы и группы В (уровень техники) в течение всего периода испытаний остается практически без изменений. В противоположность этому уже через полчаса после начала испытаний у группы А (обработка по изобретению) появляются первые признаки токсичности. Через 24 часа были получены следующие отдельные результаты при применении по 2х20 блох (смертность в %):

Вещество	Частей на миллион активного вещества	Тест 1 %	Тест 2 %	Тест 3 %	Тест 4 %
В	1,0	0	5	0	0
А	1,0	100	95	95	100

Контроль	0	0	0	0	0
----------	---	---	---	---	---

Пример 10: Сравнительный опыт *in vivo* для определения действия против *Ctenophalides felis* (кошачья блоха).

В этом сравнительном исследовании, как в примере 9, снова испытывали для сравнения на кошках вещество А по изобретению с наиболее близким по структуре веществом В из уровня техники.

При испытании других соединений из таблицы 1 получают абсолютно сравнимые результаты.

Протокол испытаний:

6 домашних кошек в возрасте 1-2 года с весом тела между 3,0 и 4,0 кг разделили на три группы по 2 животных. Хотя одну группу также инфицировали блохами, но она оставалась необработанной и служила в качестве контрольной группы. одна из остальных групп получала испытываемое вещество А, другая - вещество В соответственно при дозах 10 мг/кг веса тела при помощи желатиновой капсулы прямо в глотку. Каждое из активных веществ предварительно было перемешано с лактозой 1:1. непосредственно после введения активных веществ кошек заражали в области загривка 20 блохами каждую (16 блох женского пола и 4 блохи мужского пола). Следующие заражения блохами проводили при помощи 20 блох с использованием вещества А через +2, +4 и +6 дней. У кошек, которых обрабатывали веществом В, и у сравнительной группы не было необходимости в повторном заражении блохами, так как все блохи от первого заражения выжили.

Блошинные яйца собирали и считали ежедневно. Число обнаруженных мертвых блох тоже определяли ежедневно. Результаты 2 обработанных групп сравнивали как между собой, так и с результатом контрольной группы.

Результаты:

Число обнаруживаемых мертвых блох и продуцирование яиц приведены в нижеследующих таблицах 1 и 2.

Таблица 1: Число мертвых блох.

Вещество	Кошка №	Число погибших блох через ... дней									
		0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9
А	325	12*	1	0*	11	5*	0	2*	0	0	0
	343	9	1	0*	8	2*	0	2*	0	0	0
В	351	0*	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	266	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Контроль	399	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	599	0*	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* инвазия 20 блохами.

При использовании веществ А уже через 6 часов после инвазии первыми 20 блохами 60% погибали. Даже после этого на второй день после повторной инвазии следующими 20 блохами 55% блох погибали. Действие вещества А снижалось приблизительно на 10% лишь на шестой день. В противоположность этому между контрольной группой и группой кошек, которые были обработаны веществом В, не было обнаружено никакого существенного различия. Вещество В оказалось при малых испытываемых концентрациях неэффективным и непригодным для орального введения против блох.

Таблица 2: Откладывание яиц.

Вещество	Кошка №	Откладывание яиц на ... день							
		+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9
А	325	0*	0	0*	0	37*	233	250	370

	343	0*	0	0*	60	0*	186	240	283
В	351	240	306	403	423	350	333	343	290
	266	106	266	386	313	286	290	326	303
Контроль	339	60	133	186	300	310	313	290	233
	599	96	110	156	146	166	116	200	170

* инвазия 20 блохами.

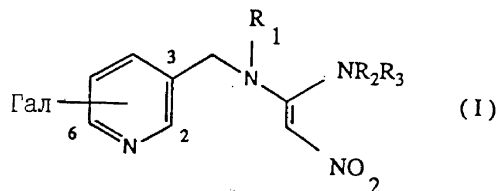
У обработанной веществом А группы после первой и второй инвазии блохами не было обнаружено никаких блошиных яиц. У обработанной веществом В группы кошек и у контрольной группы блохи женского пола откладывали обычное число яиц; не было обнаружено никаких существенных различий.

Сравнительный опыт показывает, что вещество А вызывает хорошее системное действие против взрослых блох в течение приблизительно 3-4 дней. Вещество В, напротив, при тестовой дозе может быть зачислено в категорию совершенно неэффективных. Нельзя было ни предсказать, ни ожидать, что простое галогенирование группы пиридина могло бы принести такое значительное повышение эффекта относительно системного действия против блох.

Соединения, которые указаны в таблице А с физическими данными, показывают сравнимое действие против блох, как и вещество А по изобретению. Неожиданным явилось обнаруженное действие соединений 1.1-1.4, 1.10-1.12, 1.18, 1.28, 1.29 и 1.36-1.40.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ борьбы с блохами у домашних животных, предусматривающий введение животному активного вещества, **отличающийся тем, что** в качестве активного вещества животному вводят в эффективном количестве соединения формулы I:



где:

Гал обозначает галоген, как фтор, хлор, бром или йод;

R₁ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил;

R₂ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил и

R₃ обозначает водород или C₁-C₆-алкил,

при этом введение активного вещества осуществляют орально.

2. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** активное вещество представляет собой соединение формулы I, где Гал находится в 6-положении и обозначает предпочтительно фтор, хлор или бром, но прежде всего хлор.

3. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** активное вещество представляет собой соединение формулы I, где R₁ обозначает водород, C₁-C₃-алкил или C₃-C₆-циклоалкил, предпочтительно водород, метил или циклопропил, прежде всего метил.

4. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** активное вещество представляет собой соединение формулы I, где R₂ обозначает C₁-C₃-алкил или циклопропил, прежде всего метил.

5. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** активное вещество представляет собой соединение формулы I по одному из пп. 2-4, где R₃ обозначает водород.

6. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** в качестве активного вещества используют соединение I-[N-(6-хлор-3-пиридилметил)]-N-этиламино-I-метиламино-2-нитроэтилен.

7. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** животным является домашнее животное такое, как собака или кошка.

8. Способ по п.7, **отличающийся тем, что** в качестве дополнительной меры уничтожают ювенальные стадии блох традиционными средствами против блох, действующими против личинок или яиц.

9. Способ по любому из пп. 1-8, **отличающийся тем, что** содержащее активное вещество средство вводят регулярными разовыми дозами.

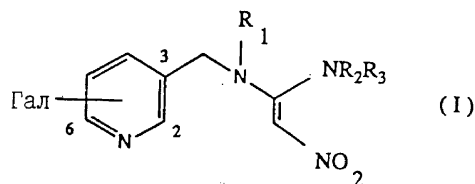
10. Способ по любому из пп. 1-8, **отличающийся тем, что** активное вещество вводят животному-хозяину в количествах от приблизительно 0,01 мг/кг веса тела до приблизительно 800 мг/кг веса тела.

11. Способ по п.10, **отличающийся тем, что** активное вещество вводят животному-хозяину в количествах от приблизительно 0,1 мг/кг веса тела до приблизительно 200 мг/кг веса тела.

12. Способ по п.11, **отличающийся тем, что** активное вещество вводят животному-хозяину в количествах от приблизительно 0,5 мг/кг веса тела до приблизительно 30 мг/кг веса тела.

13. Способ по п.8, **отличающийся тем, что** кошке или собаке вводят регулярно дозу от 0,5 мг/кг массы тела до приблизительно 100 мг/кг массы тела активного вещества.

14. Средство для предотвращения поражения домашних животных блохами, содержащее активное вещество и целевые добавки, **отличающееся тем, что** в качестве активного вещества содержит эффективное количество соединения формулы I



где:

Гал обозначает галоген, как фтор, хлор, бром или йод;

R₁ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил;

R₂ обозначает водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₇-циклоалкил и

R₃ обозначает водород или C₁-C₆-алкил,

а в качестве одной из целевых добавок - корм для животного.

15. Средство по п.14, **отличающееся тем, что** в качестве целевой добавки оно содержит корм для собак или кошек.

16. Средство по п. 14, **отличающееся тем, что** в качестве активного вещества оно содержит соединение I-[N-(6-хлор-3-пиридил-метил)]-N-этиламино-I-метиламино-2-нитроэтилен.