

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D231/28
A61K 31/4152 A61K 31/415



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00816524.6

[43] 公开日 2003 年 3 月 12 日

[11] 公开号 CN 1402713A

[22] 申请日 2000.12.1 [21] 申请号 00816524.6
[30] 优先权
[32] 1999.12.2 [33] US [31] 60/168,658
[86] 国际申请 PCT/EP00/12100 2000.12.1
[87] 国际公布 WO01/40195 英 2001.6.7
[85] 进入国家阶段日期 2002.5.31
[71] 申请人 阿温提斯作物科学股份有限公司
地址 法国里昂
[72] 发明人 S·K·胡博 D·T-W·周
S·施那特尔
H·M·M·巴斯蒂亚斯

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 杜京英

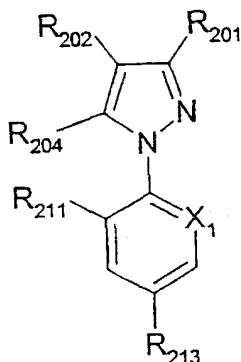
权利要求书 5 页 说明书 30 页

[54] 发明名称 控制动物中的节肢动物
[57] 摘要

一种控制动物体内或体外寄生虫的方法，包括
给动物施用杀寄生虫有效的、基本上无呕吐作用的
1-芳基吡唑。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种控制动物体内或体外寄生虫的方法，包括给动物施用杀寄生虫有效的、基本上无呕吐作用量的式(I)的 1-芳基吡唑及其兽医学上可接受的盐：



其中：

R_{201} 是氰基、 $C(O)$ 烷基、 $C(S)NH_2$ 、 $C(NH)OR_{203}$ 、 $C(NH)SR_{203}$ 、烷基、 $C(=NOH)NH_2$ 、 $C(=NNH_2)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR_{205}$ 、 $C(O)NR_{205}R_{206}$ 、卤代烷基或下列可任选被 R_{203} 取代的杂环基：



R_{202} 是 $S(O)_hR_{203}$ 、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 卤代链烯基、环烷基、卤代环烷基、环烷基-烷基、 C_2-C_6 炔基、硝基或咪唑-2-基，其可任选被烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氰基和/或硝基取代；

R_{203} 是烷基或卤代烷基；

R_{204} 是 $-OH$ 、 $R_{205}O-$ 、 $HC(O)O-$ 、 $R_{205}C(O)O-$ 、 $R_{205}OC(O)O-$ 、 $NH_2C(O)O-$ 、 $R_{205}NHC(O)O-$ 、 $R_{205}R_{206}NC(O)O-$ 、 $R_{205}S(O)_nC(O)O-$ 、 $R_{206}SO_2O-$ 、芳基- SO_2O- 、 (C_4-C_7) -氧杂环烷氧基、 $R_{205}R_{206}N-C(NR_{205})-O-$ 、 $R_{205}R_{206}N-C(NH)-O-$ 、 $R_{205}NH-C(NR_{205})-O-$ 、 $R_{205}NH-C(NH)-O-$ 、 $R_{205}N=CH-O-$ 、 $R_{205}N=C(R_{206})-O-$ 、 $R_{205}NH-C(S)-O-$ 、 $R_{205}R_{206}N-C(S)-O-$ ；

R_{205} 是烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基烷基、卤代

烷氧基烷基、金刚烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、卤代烷基氨基烷基、二(卤代烷基)氨基烷基、可任选取代的芳基、可任选取代的杂芳基、可任选取代的芳基烷基、可任选取代的杂芳基烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基；

R_{206} 是烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、可任选取代的芳基、可任选取代的杂芳基、可任选取代的芳基烷基、可任选取代的杂芳基烷基；

或者 R_{205} 和 R_{206} 可与和它们相连的氮原子一起形成 3-7 元环, 该环另外可包含一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子；

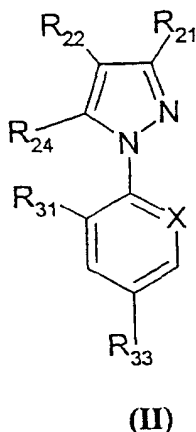
X_1 选自氮和 $C-R_{212}$ ；

R_{211} 、 R_{212} 独立地选自卤素、氢、CN、 C_1-C_3 烷基和 NO_2 ；

R_{213} 选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-S(O)_kCF_3$ 和 $-SF_5$ 或者与 R_{214} 形成环；

R_{214} 是氢或者可与 R_{213} 一起形成基团 OCF_2O 、 CF_2OCF_2 、 CF_2OCF_2O 和 CF_2CF_2O ，这些基团与和它们相连的碳原子一起形成 5-6 元环；并且 h 、 k 和 n 独立地选自 0、1 和 2。

2、权利要求 1 的控制动物体内或体外寄生虫的方法，包括给动物施用式(II)的 1-芳基吡唑和其兽医学上可接受的盐：



其中：

R_{21} 是氰基、 $C(=S)NH_2$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 或 $C(=NNH_2)NH_2$ ；

R_{22} 是 $S(O)_m R_{23}$;

R_{23} 是烷基或卤代烷基;

R_{24} 是 OH 、 $HC(O)O-$ 、 $R_{25}C(O)O-$ 、 $R_{25}OC(O)O-$ 或 $R_{25}S(O)_n C(O)O-$;

R_{25} 是烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、金刚烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、卤代烷基氨基烷基、二(卤代烷基)氨基烷基、可任选取代的芳基、可任选取代的杂芳基、可任选取代的芳基烷基、可任选取代的杂芳基烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基;

或两个基团 R_{25} 可与和它们相连的氮原子一起形成 3-7 元环, 该环另外可包含一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子;

X 选自氮和 $C-R_{32}$;

R_{31} 和 R_{32} 独立地选自卤素、氢、 CN 、 C_1-C_3 烷基和 NO_2 ;

R_{33} 选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-S(O)_r CF_3$ 和 $-SF_5$ 或与 R_{34} 一起形成环;

R_{34} 是氢或者与 R_{213} 一起构成基团 OCF_2O 、 CF_2OCF_2 、 CF_2OCF_2O 和 CF_2CF_2O , 这些基团与和它们相连的碳原子形成五至六元环;

m 是 0、1 或 2;

r 选自 0、1 和 2;

条件是如果 R_{21} 是氰基, 则 R_{24} 不是 $R_{25}R_{25}-N-C(O)-O-$ 。

3、如权利要求 2 所述的式(II)化合物或其盐, 条件是该化合物不是 1-(2, 6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-4-三氟甲硫基-5-羟基吡唑。

4、权利要求 3 的化合物, 其中

R_{21} 是氰基;

R_{22} 是 $S(O)_m R_{23}$;

R_{23} 是卤代烷基, 优选 CF_3 ;

R_{24} 是 OH ;

X 选自氮和 C-R₃₂;

R₃₁ 和 R₃₂ 独立地选自卤素;

R₃₃ 选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、-S(O)_rCF₃ 和-SF₅;

m 和 r 独立地选自 0、1 和 2。

5、如权利要求 1 定义的式(I)化合物或权利要求 2、3 或 4 任一项定义的式(II)化合物, 它是 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-4-三氟甲基磺酰基-5-羟基吡唑。

6、如权利要求 1 定义的式(I)化合物或权利要求 2、3 或 4 任一项定义的式(II)化合物, 它是 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-4-三氟甲基磺酰基-5-羟基吡唑。

7、一种组合物, 包含杀寄生虫有效量的如前述任一项权利要求定义的式(I)或(II)化合物或者它们的盐和可接受的载体。

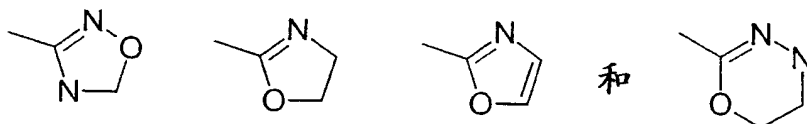
8、一种组合物, 包含杀寄生虫有效量的如权利要求 2、3、4、5 或 6 任一项定义的式(II)化合物或者其盐和可接受的载体。

9、权利要求 1 的方法, 其中的动物是家养动物。

10、权利要求 1 的方法, 其中的 1-芳基吡唑以 0.1-500 mg/kg 的剂量经口施用。

11、权利要求 1 的式(I)化合物, 其中

R₂₀₁ 是氰基、C(O)烷基、C(S)NH₂、C(NH)OR₂₀₃、C(NH)SR₂₀₃、烷基、C(=NOH)NH₂、C(=NNH₂)NH₂、C(O)NH₂、C(O)NHR₂₀₅、C(O)NR₂₀₅R₂₀₆、卤代烷基或下列可任选被 R₂₀₃ 取代的杂环基:



和/或

R_{202} 是 $S(O)_h R_{203}$ 、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 卤代链烯基、环烷基、卤代环烷基、环烷基-烷基、 C_2-C_6 炔基、硝基或咪唑-2-基，其可任选被烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氰基和/或硝基取代；

和/或

R_{204} 是 $-OH$ 、 $R_{205}O-$ 、 $HC(O)O-$ 、 $R_{205}C(O)O-$ 、 $R_{205}OC(O)O-$ 、 $NH_2C(O)O-$ 、 $R_{205}NHC(O)O-$ 、 $R_{205}R_{206}NC(O)O-$ 、 $R_{205}S(O)_n C(O)O-$ 、 $R_{206}SO_2O-$ 、芳基- SO_2O- 、 (C_4-C_7) -氧杂环烷氧基、 $R_{205}R_{206}N-C(NR_{205})-O-$ 、 $R_{205}R_{206}N-C(NH)-O-$ 、 $R_{205}NH-C(NR_{205})-O-$ 、 $R_{205}NH-C(NH)-O-$ 、 $R_{205}N=CH-O-$ 、 $R_{205}N=C(R_{206})-O-$ 、 $R_{205}NH-C(S)-O-$ 、 $R_{205}R_{206}N-C(S)-O-$ ；和/或

R_{214} 与 R_{213} 一起构成基团 OCF_2O 、 CF_2OCF_2 、 CF_2OCF_2O 和 CF_2CF_2O ，这些基团与和它们相连的碳原子一起形成 5-6 元环。

12、权利要求 1 的式(I)化合物用于控制动物寄生虫上的用途。

控制动物中的节肢动物

本发明涉及控制动物中的寄生虫的方法，包含能有效地进行所述控制的组合物，和能有效地抗寄生虫的化合物。

农艺师和兽医的目标通常是获得足够的手段来控制企图侵入或攻击哺乳动物，特别是家养动物和/或牲畜的害虫、特别是节肢动物。控制这样的害虫的标准方法是在正遭受攻击的家养动物上或中使用局部和/或系统农药剂。通常有效的治疗包括口服施用昆虫生长调节剂例如虱螨脲（lufenuron），或抗蠕虫化合物例如伊维菌素或阿维菌素，或者局部施用杀虫剂氟虫腈。为了防止可能污染人或周围环境，给动物施用口服形式的杀虫剂是有利的。

本发明的目的是提供可用于家养动物的新的农药。

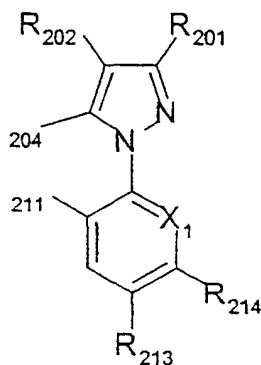
本发明的另一目的是提供用于家养动物的较安全的农药。

本发明的另一目的是提供可以以低于现有农药的剂量使用的用于家养动物的新的农药。

本发明完全或部分满足了这些目的。

US 5,079,370、EP-A 0,846,686、WO 98/24769 和 WO 97/28126 公开了芳基吡唑作为杀寄生虫剂的应用。然而，这些参考文件丝毫没有解决下述问题，即抗寄生虫剂经常在欲保护或治疗以不受寄生虫侵害的动物中引起呕吐。

本发明提供一种控制动物体内或体外寄生虫的方法，包括给动物施用，优选口服杀寄生虫有效的、基本上无呕吐作用量的式(I)的 1-芳基吡唑或其兽医学上可接受的盐：



(I)

其中:

R_{201} 是氰基、 $C(O)$ 烷基、 $C(S)NH_2$ 、 $C(NH)OR_{203}$ 、 $C(NH)SR_{203}$ 、烷基、 $C(=NOH)NH_2$ 、 $C(=NNH_2)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR_{205}$ 、 $C(O)NR_{205}R_{206}$ 、卤代烷基或下列可任选被 R_{203} 取代的杂环基:



R_{202} 是 $S(O)_hR_{203}$ 、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 卤代链烯基、环烷基、卤代环烷基、环烷基-烷基、 C_2-C_6 炔基、硝基或咪唑-2-基, 其可任选被烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氰基和/或硝基取代;

R_{203} 是烷基或卤代烷基;

R_{204} 是 $-OH$ 、 $R_{205}O-$ 、 $HC(O)O-$ 、 $R_{205}C(O)O-$ 、 $R_{205}OC(O)O-$ 、 $NH_2C(O)O-$ 、 $R_{205}NHC(O)O-$ 、 $R_{205}R_{206}NC(O)O-$ 、 $R_{205}S(O)_nC(O)O-$ 、 $R_{206}SO_2O-$ 、芳基- SO_2O- 、 (C_4-C_7) -氧杂环烷氧基、 $R_{205}R_{206}N-C(NR_{205})-O-$ 、 $R_{205}R_{206}N-C(NH)-O-$ 、 $R_{205}NH-C(NR_{205})-O-$ 、 $R_{205}NH-C(NH)-O-$ 、 $R_{205}N=CH-O-$ 、 $R_{205}N=C(R_{206})-O-$ 、 $R_{205}NH-C(S)-O-$ 、 $R_{205}R_{206}N-C(S)-O-$;

R_{205} 是烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、金刚烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、卤代烷基氨基烷基、二(卤代烷基)氨基烷基、可任选取代的芳基、可任选取代的杂芳基、可任选取代的芳基烷基、可任选取代的杂芳基烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基;

R_{206} 是烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、可任选取代的芳基、可任选取代的杂芳基、可任选取代的芳基烷基、可任选取代的杂芳基烷基；

或者 R_{205} 和 R_{206} 可与和它们相连的氮原子一起形成 3-7 元环，该环另外可包含一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子；

X_1 选自氮和 C- R_{212} ；

R_{211} 、 R_{212} 独立地选自卤素、氢、CN、 C_1 - C_3 烷基和 NO_2 ；

R_{213} 选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-S(O)_kCF_3$ 和 $-SF_5$ 或者与 R_{214} 形成环；

R_{214} 是氢或者可与 R_{213} 一起形成基团 OCF_2O 、 CF_2OCF_2 、 CF_2OCF_2O 和 CF_2CF_2O ，这些基团与和它们相连的碳原子一起形成 5-6 元环；并且

h 、 k 和 n 独立地选自 0、1 和 2。

术语“兽医学上可接受的盐”是指其阳离子是已知的并且是形成兽医用盐的领域中可接受的盐。适宜的酸加成盐，例如通过包含碱性氮原子，如氨基的式(I)化合物形成的酸加成盐包括与无机酸形成的盐，例如盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐以及与有机酸，例如乙酸形成的盐。

当 R_{204} 是 OH 时，吡唑结构也可以其互变异构体形式表现为吡唑啉酮结构。

除非另有说明，烷基和烷氧基是直链或支链的并且通常是低级的烷基和烷氧基，它们具有一至六个碳原子，优选具有一至四个碳原子。通常，卤代烷基、卤代烷氧基和卤代烷基氨基具有一至四个碳原子。卤素是指 F、Cl、Br 和 I，优选是 F 和 Cl。卤代烷基、卤代烷氧基和卤代烷基氨基可带有一个或多个卤原子；这类基团的优选基团包括 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 。环烷基通常具有 3-6 个碳原子，优选具有 3-5 个碳原子，它们可被一个或多个卤素取代。在式(I)化合物中，烷基通常被一至五个卤原子取代，优选被一至三个卤原子取代。氯和氟原子是优选的。

提供在式(I)化合物中基团的如下实例：

环烷基烷基的实例是环丙基甲基；环烷氧基的实例是环丙氧基；烷氧基烷基的实例是 CH_3OCH_2- 。

在二烷基氨基或二(卤代烷基)氨基基团中，氮原子上的烷基和卤代烷基通常可彼此独立地进行选择。

术语“芳基”是指优选具有 6-14 个，尤其是 6-12 个碳原子的碳环芳族基团，例如苯基、萘基或联苯基，优选苯基；

术语“杂环基”优选是杂芳基或脂族杂环系，“杂芳基”优选应理解为其中至少一个 CH 基团被 N 置换和/或至少两个相邻的 CH 基团被 S、NH 或 O 置换的芳基，例如噻吩、呋喃、吡咯、噻唑、噁唑、咪唑、异噻唑、异噁唑、吡唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,3,4-三唑、1,2,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、1,2,3,4-四唑、苯并[b]噻吩、苯并[b]呋喃、吲哚、苯并[c]噻吩、苯并[c]呋喃、异吲哚、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并异噁唑、苯并异噻唑、苯并吡唑、苯并噻二唑、苯并三唑、氧芴、硫芴、卞唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、1,3,5-三嗪、1,2,4-三嗪、1,2,4,5-三嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、1,8-二氮杂萘、1,5-二氮杂萘、1,6-二氮杂萘、1,7-二氮杂萘、酞嗪、吡啶并嘧啶、嘌呤、蝶啶或 4H-喹嗪；

并且术语“脂族杂环系”优选是 (C_3-C_8) 环烷基，其中至少一个碳原子单元被 O、S 或基团 NR' 置换并且 R' 是氢、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 链烷酰基、 (C_1-C_4) 烷氧羰基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、 (C_1-C_4) 烷氧基或芳基；

各种脂族、环脂族、芳族环系和杂环系具有的取代基可提供，例如卤素、硝基、氰基、二- (C_1-C_4) 烷基氨基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 (C_1-C_4) 三烷基甲硅烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基- (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_2) 烷氧基- $[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_{0,1,2}$ -乙氧基、 (C_1-C_4) 烷基硫基、 (C_1-C_4) 烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) 烷基磺酰基、苯基、苄基、苯氧基、卤代苯氧基、 (C_1-C_4) 烷基苯氧基、 (C_1-C_4) 烷氧基苯氧基、苯硫基、杂环基、杂环硫基或杂环氧基，烷基和由其衍生的基团中的一个或多个氢原子，

在氟的情况下还可最多达到烷基中氢原子的最大数目，可被卤素，优选氯或氟置换；其中在这些取代基是(C₁-C₄)烷基的情况下，它们也可成环状相连并且在这些稠合环系（例如二氢化茚、二-、四-或十氢化萘基或者苯并环庚烷系）中的一个或两个脂族碳单元可被杂原子单元，例如氧或硫置换；并且在氟最多达到脂族碳原子单元上氢原子的最大数目的情况下，其中的一个或多个可被卤素或(C₁-C₄)烷基置换。

应该理解，式(I)化合物的对映体和非对映体形式及其盐也包括在本发明中。

术语非呕吐作用的是指当以保护性、预防性或清洁性剂量施用于动物时一般不引起动物呕吐的化合物。催吐性物质通常在施用后24小时内，优选在8小时内，更优选在2小时内表现出所述催吐作用。当将本发明的化合物施用于动物种群时，多于70%的动物，更优选多于80%，最优选多于90%的动物没有呕吐作用。

优选的式(I)化合物是下列那些，其中：

R₂₀₁ 是氰基、C(O)烷基、C(S)NH₂、烷基、C(=NOH)NH₂或C(=NNH₂)NH₂；

R₂₀₂ 是S(O)_hR₂₀₃、C₂-C₃链烯基、C₂-C₃卤代链烯基、环烷基、卤代环烷基、环烷基-烷基、C₂-C₃炔基；

R₂₀₃ 是烷基或卤代烷基；

R₂₀₄ 是-OH、R₂₀₅O-、HC(O)O-、R₂₀₅C(O)O-、R₂₀₅OC(O)O-、NH₂C(O)O-、R₂₀₅NHC(O)O-、R₂₀₅R₂₀₆NC(O)O-、R₂₀₅S(O)_nC(O)O-；

R₂₀₅ 是烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、卤代烷基氨基烷基、二(卤代烷基)氨基烷基，

R₂₀₆ 是烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基，

或 R₂₀₅ 和 R₂₀₆ 可与和它们相连的氮原子一起性形成3-7元环，该环另外可包含一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子；

X₁ 选自氮和C-R₂₁₂；

R₂₁₁、R₂₁₂ 独立地选自卤素、氢、CN和NO₂；

R_{213} 选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-S(O)_kCF_3$ 和 $-SF_5$;

R_{214} 是氢;

并且

h 、 k 和 n 独立地选自 0、1 和 2。

本发明优选的其它式 (I) 化合物是下列那些, 其中:

R_{201} 是氰基;

R_{202} 是 $S(O)_hR_{203}$;

R_{203} 是烷基或卤代烷基;

R_{204} 是 OH 或 $R_{205}O$;

X_1 选自氮和 $C-R_{212}$;

R_{211} 和 R_{212} 独立地选自卤素、氢、CN 和 NO_2 ;

R_{213} 选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-S(O)_kCF_3$ 和 $-SF_5$; 并且

h 和 k 独立地选自 0、1 和 2。

本发明的式 (I) 化合物优选具有一个或多个下列特征:

R_{201} 是氰基;

R_{203} 是卤代甲基, 优选 CF_3 ;

R_{211} 和 R_{212} 独立地是卤素;

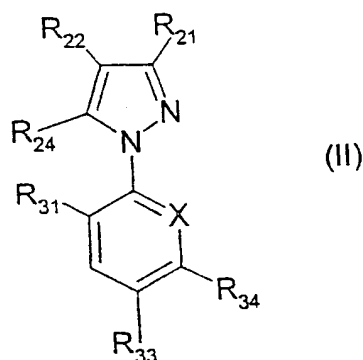
X_1 是 $C-R_{212}$;

R_{213} 是卤代烷基、卤代烷氧基或 $-SF_5$; 或者

h 是 0、1 或 2。

本发明的另一个实施方案包括式 (I) 化合物, 条件是如果 R_{201} 是 CN 并且 R_{202} 是 $S(O)_hR_{203}$ 时, 则 R_{204} 不是 $R_{205}O$ 或 $R_{205}R_{206}N-C(O)-O-$ 。

在本发明的另一方面, 提供了一种通过给动物施用式 (II) 的 1-芳基吡唑和其兽医学上可接受的盐控制动物体内或体外寄生虫的方法:



其中：

R_{21} 是氰基、 $C(=S)NH_2$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 或 $C(=NNH_2)NH_2$ ；

R_{22} 是 $S(O)_m R_{23}$ ；

R_{23} 是烷基或卤代烷基；

R_{24} 是 OH 、 $HC(O)O-$ 、 $R_{25}C(O)O-$ 、 $R_{25}OC(O)O-$ 、 $R_{25}R_{25}-N-C(O)-O-$ 或 $R_{25}S(O)_n C(O)O-$ ；

R_{25} 是烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、金刚烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、卤代烷基氨基烷基、二(卤代烷基)氨基烷基、可任选取代的芳基、可任选取代的杂芳基、可任选取代的芳基烷基、可任选取代的杂芳基烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基；

或两个基团 R_{25} 可与和它们相连的氮原子一起形成 3-7 元环，该环另外可包含一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子；

X 选自氮和 $C-R_{32}$ ；

R_{31} 和 R_{32} 独立地选自卤素、氢、 CN 、 C_1-C_3 烷基和 NO_2 ；

R_{33} 选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-S(O)_r CF_3$ 和 $-SF_5$ 或与 R_{34} 一起形成环；

R_{34} 是氢或者与 R_{213} 一起构成基团 OCF_2O 、 CF_2OCF_2 、 CF_2OCF_2O 和 CF_2CF_2O ，这些基团与和它们相连的碳原子形成五至六元环；

m 是 0、1 或 2；

r 选自 0、1 和 2；

条件是如果 R_{21} 是氰基, 则 R_{24} 不是 $R_{25}R_{25}-N-C(O)-O-$ 。

优选的是式(II)化合物, 其中:

R_{21} 是氰基、 $C(=S)NH_2$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 或 $C(=NNH_2)NH_2$;

R_{22} 是 $S(O)_mR_{23}$;

R_{23} 是烷基或卤代烷基 ;

R_{24} 是 OH 、 $HC(O)O-$ 、 $R_{25}C(O)O-$ 、 $R_{25}OC(O)O-$ 或 $R_{25}S(O)_nC(O)O-$;

R_{25} 是烷基、卤代烷基、环烷基、卤代环烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基;

X 选自氮和 $C-R_{32}$;

R_{31} 和 R_{32} 独立地选自卤素、氢、 CN 、 C_1-C_3 烷基和 NO_2 ;

R_{33} 选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-S(O)_rCF_3$ 和 $-SF_5$ 。

本发明另一方面, 提供上文所述的式(II)化合物或其盐, 条件是该化合物不是 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-4-三氟甲硫基-5-羟基吡唑。

另一类优选的式(II)化合物是下列化合物, 其中:

R_{21} 是氰基;

R_{22} 是 $S(O)_mR_{23}$;

R_{23} 是卤代烷基, 优选 CF_3 ;

R_{24} 是 OH ;

X 选自氮和 $C-R_{32}$;

R_{31} 和 R_{32} 独立地选自卤素;

R_{33} 选自卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-S(O)_rCF_3$ 和 $-SF_5$;

m 和 r 独立地选自 0、1 和 2,

条件是该化合物不是 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-4-三氟甲硫基-5-羟基吡唑。

本发明的另一方面是提供下列化合物:

式(I)化合物, 其中

R_{201} 是 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR_{205}$ 、 $C(O)NR_{205}R_{206}$ 、 $C(O)N=S(R_{203})_2$ 、卤代烷基或

下列可任选被 R_{203} 取代的杂环基:



式(I)化合物, 其中

R_{202} 是硝基或可任选被烷基、烷氧基、卤代烷基、卤素、氰基、硝基取代的咪唑-2-基。

式(I)化合物, 其中 R_{204} 是 $R_{206}SO_2O-$ 、芳基- SO_2O- 、 (C_4-C_7) -氧杂环烷氧基、 $R_{205}R_{206}N-C(NR_{205})-O-$ 、 $R_{205}R_{206}N-C(NH)-O-$ 、 $R_{205}NH-C(NR_{205})-O-$ 、 $R_{205}NH-C(NH)-O-$ 、 $R_{205}N=CH-O-$ 、 $R_{205}N=C(R_{206})-O-$ 、 $R_{205}NH-C(S)-O-$ 、 $R_{205}R_{206}N-C(S)-O-$ 。

式(I)化合物, 其中 R_{214} 与 R_{213} 一起构成基团 OCF_2O 、 CF_2OCF_2 、 CF_2OCF_2O 和 CF_2CF_2O , 这些基团与和它们相连的碳原子一起形成五至六元环。

化合物 1-(2, 6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-4-三氟甲基亚磺酰基-5-羟基吡唑和 1-(2, 6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-4-三氟甲基磺酰基-5-羟基吡唑是本发明的高度优选的化合物。

下表 1-3 中列出的下列式(I)化合物是本发明优选的。化合物的编号仅用于识别目的。下列符号定义如下: Me 是甲基; Et 是乙基; n-Pr 是正丙基; i-Pr 是异丙基; n-Bu 是正丁基; 并且 Ph 是苯基。

表 1

式(I)化合物, 其中 R_{201} 是氰基; R_{202} 是 SCF_3 ; R_{211} 是 Cl, X_1 是 C-Cl, R_{214} 是 H 并且 R_{213} 是 CF_3 或 SF_5 。

物理数据: 熔点($^{\circ}C$)或 NMR (1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物序号 ($R_{213}=CF_3$)	化合物序号 ($R_{213}=SF_5$)	R_{204}	物理数据
1-1	1-2	OH	^{19}F : -44.9 -63.8 ppm
2-1	2-2	OMe	mp. 83
3-1	3-2	OEt	mp. 105
4-1	4-2	OPr	
5-1	5-2	O-i-Pr	
6-1	6-2	O-n-Bu	
7-1	7-2	OCH_2OMe	
8-1	8-2	OCH_2CH_2OMe	
9-1	9-2	OCH_2OEt	
10-1	10-2	OCH_2CH_2OEt	
11-1	11-2	$OC(O)Me$	
12-1	12-2	$OC(O)Et$	
13-1	13-2	$OC(O)n-Pr$	
14-1	14-2	$OC(O)H$	
15-1	15-2	$OC(O)NH_2$	
16-1	16-2	$OC(O)NHMe$	
17-1	17-2	$OC(O)NHEt$	
18-1	18-2	$OC(O)NHnPr$	
19-1	19-2	$OC(O)NMe_2$	mp. 126

表 2

式(I)化合物, 其中 R_{201} 是氰基; R_{202} 是 SOCF_3 ; R_{211} 是 Cl , X_1 是 C-Cl , R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 或 SF_5 。

物理数据: 熔点($^{\circ}\text{C}$)或 NMR(^1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物序号 ($R_{213} = \text{CF}_3$)	化合物序号 ($R_{213} = \text{SF}_5$)	R_{204}	物理数据
1-3	1-4	OH	mp. 185
2-3	2-4	OMe	mp. 136
3-3	3-4	OEt	mp. 157
4-3	4-4	OPr	
5-3	5-4	O-i-Pr	
6-3	6-4	O-n-Bu	
7-3	7-4	OCH_2OMe	
8-3	8-4	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$	
9-3	9-4	OCH_2OEt	
10-3	10-4	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$	
11-3	11-4	ONa	^{19}F : -60.9 -72.6
12-3	12-4	OC(O)Et	
13-3	13-4	OC(O)n-Pr	
14-3	14-4	OC(O)H	
15-3	15-4	OC(O)NH_2	
16-3	16-4	OC(O)NHMe	
17-3	17-4	OC(O)NHEt	
18-3	18-4	OC(O)NHnPr	
19-3	19-4	OC(O)NMe_2	

表 3

式(I)化合物, 其中 R_{201} 是氰基; R_{202} 是 SO_2CF_3 ; R_{211} 是 Cl, X_1 是 C-Cl, R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 或 SF_5 。

物理数据: 熔点($^{\circ}C$)或 NMR(1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物序号 ($R_{213}=CF_3$)	化合物序号 ($R_{213}=SF_5$)	R_{204}	物理数据
1-5	1-6	OH	^{19}F : -63.8 -79.9 ppm
2-5	2-6	OMe	mp. 151
3-5	3-6	OEt	mp. 132
4-5	4-6	OPr	
5-5	5-6	O-i-Pr	
6-5	6-6	O-n-Bu	
7-5	7-6	OCH_2OMe	
8-5	8-6	OCH_2CH_2OMe	
9-5	9-6	OCH_2OEt	
10-5	10-6	OCH_2CH_2OEt	
11-5	11-6	$OC(O)Me$	
12-5	12-6	$OC(O)Et$	
13-5	13-6	$OC(O)n-Pr$	
14-5	14-6	$OC(O)H$	
15-5	15-6	$OC(O)NH_2$	
16-5	16-6	$OC(O)NHMe$	
17-5	17-6	$OC(O)NHEt$	
18-5	18-6	$OC(O)NHnPr$	
19-5	19-6	$OC(O)NMe_2$	

表 4

式(I)化合物, 其中 R_{201} 是烷基或卤代烷基; R_{202} 是 SO_nR_{203} ; R_{211} 是 Cl, X_1 是 C-Cl, R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 ;

物理数据: 熔点($^{\circ}C$)或 NMR(1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物序号	R_{201}	R_{202}	R_{204}	物理数据
1-7	CH_3	SCF_3	OH	^{19}F : -45.9 -63.5 ppm
2-7	CH_3	$SOCF_3$	OH	
3-7	CH_3	SO_2CF_3	OH	
4-7	CH_3	$SCClF_2$	OH	^{19}F : -30.4 -63.7 ppm
5-7	CH_3	$SOCClF_2$	OH	
6-7	CH_3	SO_2CClF_2	OH	
7-7	CH_3	$SCCl_2F$	OH	
8-7	CH_3	$SOCCl_2F$	OH	
9-7	CH_3	SC_2F_5	OH	
10-7	CH_3	SC_2H_5	OH	
11-7	CH_3	SCF_3	OMe	
12-7	CH_3	SCF_3	OEt	
13-7	CH_3	SMe	OH	
14-7	C_2H_5	SCF_3	OH	
15-7	CF_3	SCF_3	OH	
16-7	CHF_2	SCF_3	OH	
17-7	CF_3	$SOCF_3$	OH	
18-7	CF_3	SO_2CF_3	OH	
19-7	CF_3	$SCClF_2$	OH	
20-7	CF_3	$SCCl_2F$	OH	

表 5

式(I)化合物, 其中 R_{202} 是 SO_hR_{203} ; R_{211} 是 Cl, X_1 是 C-Cl, R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 ;

物理数据: 熔点 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物序号	R_{201}	R_{202}	R_{204}	物理数据
1-8	$CONH_2$	SCF_3	OH	mp. 197
2-8	$CONH_2$	$SO CF_3$	OH	
3-8	$CONH_2$	$SO_2 CF_3$	OH	
4-8	$CSNH_2$	SCF_3	OH	mp. 150
5-8	$CSNH_2$	$SO CF_3$	OH	
6-8	$CSNH_2$	$SO_2 CF_3$	OH	
7-8	$CONMe_2$	SCF_3	OH	
8-8	$C(NO H)NH_2$	$SCClF_2$	OH	mp. 156
9-8	$C(NO H)NH_2$	SCF_3	OH	mp. 184
10-8	$COCH_3$	SCF_3	OH	^{19}F : -44.5 -61.7
11-8	$COCH_3$	$SCClF_2$	OH	^{19}F : -29.4 -61.0
12-8	$CONH_2$	SCF_3	OEt	
13-8	$CONH_2$	$SCClF_2$	OEt	
14-8	噁二唑啉-3-基	SCF_3	OH	
15-8	噁唑啉-2-基	SCF_3	OH	
16-8	$CON=S(iPr)_2$	SCF_3	OH	
17-8	$CON=S(iPr)_2$	$SO CF_3$	OH	
18-8	$CON=S(iPr)_2$	$SO_2 CF_3$	OH	
19-8	$CONH_2$	SCF_3	OMe	mp. 148-151
20-8				

表 6

式(I)化合物, 其中 R_{201} 是 CN; R_{202} 是 SO_hR_{203} ; R_{211} 是 Cl, X_1 是 C-Cl, R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 ;

物理数据: 熔点 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物 序号	R_{202}	R_{204}	物理数据
1-9	$SCClF_2$	OH	^{19}F : -30.7 -63.7
2-9	$SOCClF_2$	OH	
3-9	SO_2CClF_2	OH	
4-9	$SCCl_2F$	OH	
5-9	$SOCCl_2F$	OH	
6-9	SO_2CCl_2F	OH	
7-9	SC_2F_5	OH	
8-9	SCH_2CF_3	OH	
9-9	$SCCl_2CF_3$	OH	
10-9	$SCCl_2CH_3$	OH	
11-9	SC_2H_5	OH	1H : 1.25,3H; 2.71,3H; 7.72,2H;
12-9	$SCHF_2$	OH	
13-9	$SCClF_2$	OEt	mp. 91
14-9	$SOCClF_2$	OEt	mp. 161
15-9	$SCClF_2$	$CONMe_2$	
16-9	$SCClF_2$	$COtBu$	
17-9	SCH_3	OH	mp. 66
18-9	SCH_3	$CONMe_2$	1H : 2.43,3H; 2.96,6H;7.75,2H;
19-9	$SCBrF_2$	OH	
20-9	$SCCl_3$	OH	
21-9	$SCCl_2F$	OMe	mp. 154
22-9	$SOCCl_2F$	OMe	mp. 136
23-9	SO_2CCl_2F	OMe	mp. 189
24-9	SO_2CClF_2	OEt	mp. 130
25-9	$SCClF_2$	OMe	mp. 87
26-9	$SOCClF^2$	OMe	mp. 139
27-9	SO^2CClF^2	OMe	mp. 166

表 8

式(I)化合物, 其中 R_{211} 是 Cl, X_1 是 C-Cl, R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 ;

物理数据: 熔点($^{\circ}C$)或 NMR(1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物序号	R_{201}	R_{202}	R_{204}	物理数据
1-11	CN	4, 5-二氟基-咪唑-2-基	OH	
2-11	CN	4, 5-二氟基-咪唑-2-基	OEt	
3-11	CH_3	4, 5-二氟基-咪唑-2-基	OH	
4-11	CH_3	4, 5-二氟基-咪唑-2-基	OEt	1H : 1.28, 3H; 2.55, 3H; 4.08, 2H; 7.77, 2H;
5-11	CN	$-CH=CCl_2$	OEt	
6-11	CN	$-CH_2CH=CH_2$	OAllyl	mp. 62-66
7-11	CN	$-CH=CBr_2$	OEt	
8-11	CN	环丙基	OEt	
9-11	CN	$c-C_6H_{11}$	OEt	
10-11	CN	NO_2	OH	mp. 107
11-11	CN	NO_2	OEt	
12-11	CN	$-CC-Me$	OEt	
13-11	CN	$-CC-SiMe_3$	OEt	

表 7

式(I)化合物, 其中 R_{201} 是 CN; R_{202} 是 SO_hR_{203} ; R_{211} 是 Cl, X_1 是 C-Cl, R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 ;

物理数据: 熔点($^{\circ}C$)或 NMR(1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物序号	R_{202}	R_{204}	物理数据
1-10	SCF_3	OCH_2-CCH	^{19}F : -44.6 -63.8
2-10	SCF_3	OCH_2COOEt	mp. 71
3-10	SCF_3	$OCOtBu$	mp. 82
4-10	SCF_3	$OCO-Ph-4-OMe$	^{19}F : -43.5 -63.9
5-10	SCF_3	OSO_2Me	mp. 110
6-10	SCF_3	OCO - 吡咯烷	mp. 101
7-10	SCF_3	OCO - 吗啉	^{19}F : -43.5 -63.8
8-10	SCF_3	$OCO-N(i-Pr)_2$	mp. 120
9-10	SCF_3	$OCO-NPh_2$	mp. 142
10-10	SCF_3	$OCO-N(Me)Ph$	^{19}F : -43.6 -63.7
11-10	SCF_3	OCO - 咪唑	mp. 148
12-10	SCF_3	OCO - 金刚烷基	mp. 142
13-10	SCF_3	OCO - 均三甲苯基	mp. 103
14-10	SCF_3	OCH_2Ph	mp. 73
15-10	SCF_3	$OSO_2-4-甲基基$	
16-10	SCF_3	$O-C(NMe)Nme_2$	
17-10	SCF_3	$O-CH=NC_2H_4OEt$	
18-10	SCF_3	OCH_2CONH_2	mp. 156
19-10	SCF_3	$O-C(N(i-Pr))NHiPr$	
20-10	SCF_3	$O-C(S)-NHEt$	

表 9

式(I)化合物, 其中 R_{201} 是 CN; R_{202} 是 SO_nR_{203} ; R_{211} 是 Cl, R_{214} 和 R_{213} 形成单元 CF_2OCF_2 ;

物理数据: 熔点($^{\circ}C$)或 NMR(1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物序号	R_{202}	R_{204}	$X=CR_{212}$	物理数据
1-12	SCF_3	OH	CH	
2-12	SCF_3	OH	C-Cl	
3-12	SCF_3	OEt	C-Cl	
4-12	$SO CF_3$	OH	CH	
5-12	$SO CF_3$	OH	C-Cl	
6-12	SO_2CF_3	OH	CH	
7-12	SO_2CF_3	OH	C-Cl	
8-12	$SCClF_2$	OH	C-Cl	
9-12	$SCCl_2F$	OH	C-Cl	
10-12	SC_2H_5	OH	C-Cl	

表 10

式(I)化合物, 其中 R_{201} 是 CN; R_{202} 是 SO_nR_{203} ; R_{211} 是 Cl, X_1 是 C-Cl, R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 OCF_3 ;

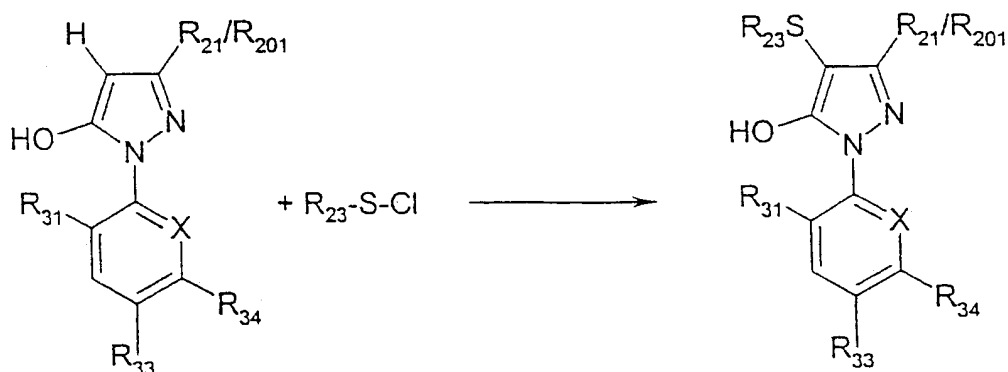
物理数据: 熔点($^{\circ}C$)或 NMR(1H , ^{19}F -NMR, ppm)

化合物序号	R_{202}	R_{204}	物理数据
1-13	SCF_3	OH	
2-13	$SO CF_3$	OH	
3-13	SO_2CF_3	OH	
4-13	SCF_3	OMe	mp. 101
5-13	$SO CF_3$	OMe	mp. 104
6-13	SO_2CF_3	OMe	mp. 117
7-13	$SCCl_2F$	OMe	mp. 123
8-13	SCF_3	OEt	
9-13	$SO CF_3$	OEt	
10-13	SO_2CF_3	OEt	

合成方法

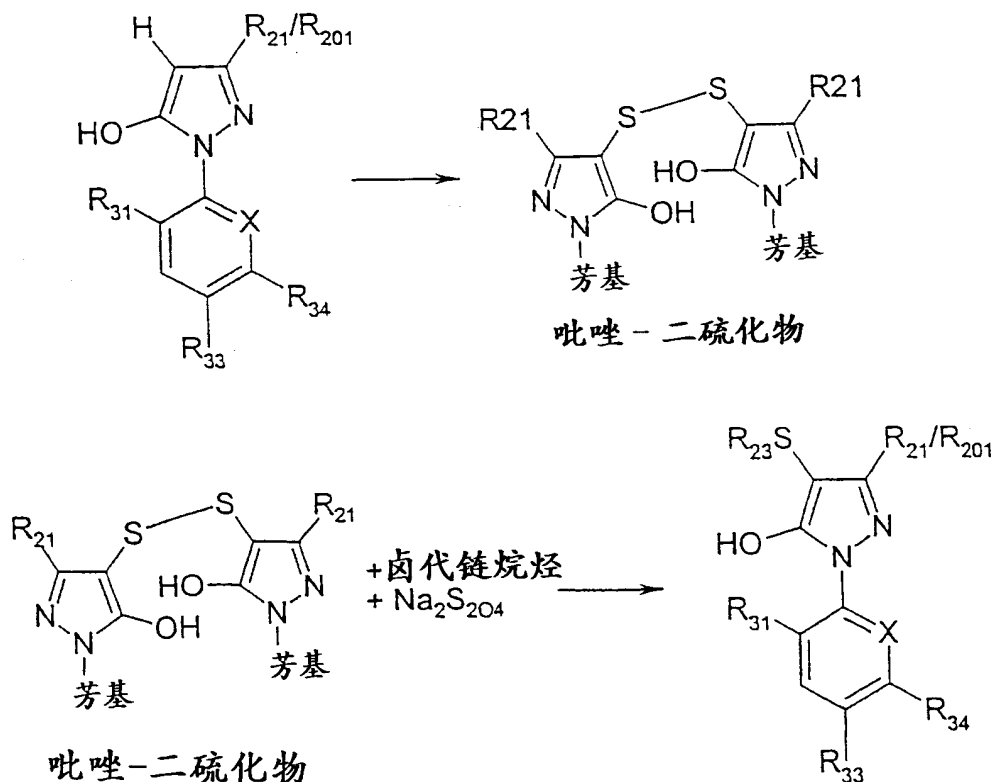
方法 1

通过在有或没有碱的存在下, 将 5-羟基吡唑与次磺酰氯 (sulfenylchloride) 在有机溶剂中反应可合成其中 $R_{204}/R_{24} = OH$ 且 $R_{22} = SR_{23}$ 的式(I)化合物(参见, 例如 EP-A-295 117):



方法 2

通过将 5-羟基吡唑与二氯化二硫 (disulfur dichloride) 反应可合成 $R_{204}/R_{24} = OH$ 且 $R_{22} = SR_{23}$ 的式(I)和(II)化合物。所得吡唑二硫化物可被烷基化, 得到 4-吡唑硫化物(参见, 例如 EP-A-374 061、EP295117、C. Wakselman, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1992 3371-3375):

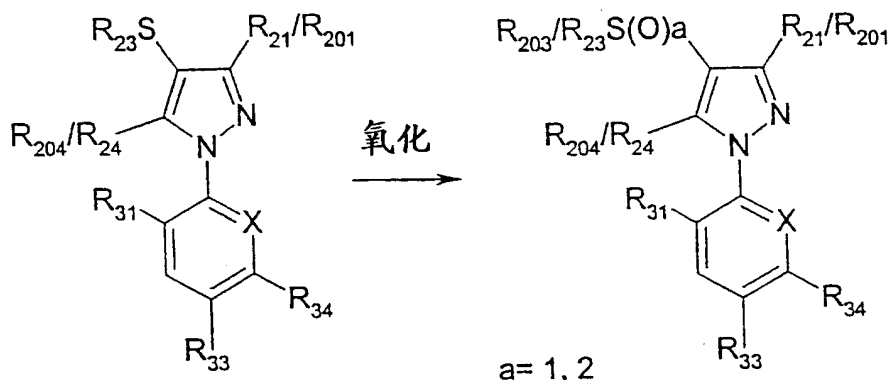


吡唑-二硫化物

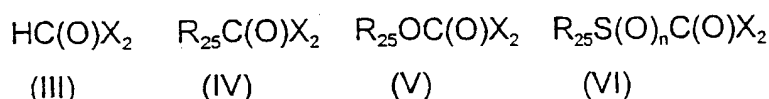
卤代链烷烃 = CF_3Br , $CFC1_3$ a. o.

方法 3

通过将吡唑硫化物 $R_{22} = SR_{23}$ 与氧化剂, 如过氧化物(过氧化氢、有机过氧化物, 如过乙酸)、卤素衍生物(如高碘酸盐)和其它反应, 获得亚砷 $R_{22} = SOR_{23}$ 和砷 $R_{22} = SO_2R_{23}$, 可合成其中 $R_{204}/R_{24} = OH$ 且 $R_{22} = S(O)_aR_{23}$ ($a=1, 2$) 的式(I)和(II)化合物(参见, 例如 EP-A-295 117)。



本发明另一方面, 其中 R_{24} 是 $HC(O)O-$ 、 $R_{25}C(O)O-$ 、 $R_{25}OC(O)O-$ 或 $R_{25}S(O)_nC(O)O$ 并且 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{33} 、 X 和 n 定义如上的式(II)化合物通常可如下制备: 将其中 R_{24} 是 OH 并且 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{33} 、 X 和 n 定义如上的式(II)化合物分别与其中 X_2 是离去基团, 如卤原子或乙酰基的式(III)、(IV)、(V)和(VI)化合物反应:



其中 R_{24} 是 OH 并且 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{33} 、 X 和 n 定义如上的式(II)化合物可通过本领域通常已知的方法或者通过国际专利申请 WO 94/21606、WO 97/07102、WO 98/24767、WO 98/28277、WO 98/28278 和 WO 98/28279, 欧洲专利申请 EP 385809 以及美国专利 US 5232940、5047550 中描述的方法或者本领域技术人员已知的其它方法来制备。

本发明还涉及一种组合物, 它包含杀寄生虫有效的、基本上没有

呕吐作用量的式(I)化合物或其盐和可接受的载体。用于本发明化合物的可接受载体通常是与动物，尤其是家养动物，最优选狗和猫的害虫控制有关的本领域技术人员已知的那些。

本发明中可使用的组合物通常可包含约 0.001 - 95 % 的式(I)化合物或其盐。最高达 100 % 的组合物余量含有载体以及通常的各种添加剂。在本说明书和附录的权利要求书中，百分数是基于重量的。

稀的液体制剂一般包含约 0.001 - 约 3 % 式(I)化合物或其盐，优选约 0.1 - 0.5 %。固体制剂一般含有约 0.1 - 8 % 式(I)化合物或其盐，优选约 0.5 - 约 1.5 %。

口服施用的组合物包含一种或多种通式(I)化合物或其盐和可兽药用载体或包衣，并包括例如片剂、丸剂、胶囊、凝胶剂、兽用顿服剂、含药物的饲料、含药物的饮用水、含药物的食物补充剂、缓释大丸剂或其它欲保留在胃肠道内的缓释装置。任意这些制剂可在微胶囊内包含活性组分，或用酸不稳定或碱不稳定或其它可药用肠溶衣包衣。还可以使用含有本发明化合物的用于制备含药物食物、饮用水或其它给动物消耗的材料的食物预混合物或浓缩物。在高度优选的实施方案中，组合物可食后施用，优选在刚进食后 - 进食后 2 小时施用。在高度优选的实施方案中，本发明提供了易于被动物咀嚼的产品，并且当用人工提供给动物时，所述产品一般不会污染人。

通式(I)化合物或其盐可在进食前、进食期间或进食后施用。可将通式(I)化合物或其盐与载体和/或食品混合。

依据本发明，式(I)化合物或其盐一般以 0.1 - 500 mg/kg 式(I)化合物或其盐/千克动物体重(mg/kg)、优选 1 - 100 mg/kg、更优选 1 - 50 mg/kg、甚至更优选 2 - 25 mg/kg、最优选 3 - 15 mg/kg 的剂量口服施用给动物。依据本发明，通过式(I)化合物或其盐治疗动物、优选治疗家养动物的频率一般为约 1 次/周 - 约 1 次/年，优选约 1 次/两周 - 约 1 次/6 个月、更优选约 1 次/两周 - 1 次/3 个月、最优选约 1 次/两周 - 约 1 次/6 周。所治疗的动物一般为家养动物、优选驯养宠物。所治疗的动物更优选为狗和/或猫。

因此，在一个优选的实施方案中，本发明提供了控制猫体内或猫身上的寄生虫的方法，包括给猫口服施用抗寄生虫有效的基本上非催吐量的式(I) 1-芳基吡唑。

在另一个优选的实施方案中，本发明提供了控制狗体内或狗身上的寄生虫的方法，包括给狗口服施用杀寄生虫有效的基本上非催吐量的式(I) 1-芳基吡唑。

本发明还涉及含有杀寄生虫有效量的式(II)化合物或其盐和可药用载体的组合物。适用于本发明化合物的可药用载体是在动物、特别是家养动物、最优选狗或猫中控制害虫的领域的技术人员众所周知的。

在本发明另一个方面，式(II)化合物或其盐可用于兽医或牲畜饲养领域或用于保持公众健康，以抗寄生在脊椎动物，特别是温血脊椎动物，例如家养动物如牛、绵羊、山羊、马、猪、家禽、狗或猫中或上的节肢动物、蠕虫或原生动物。

通过非胃肠道、口服或局部施用其中活性组分表现出抗节肢动物、蠕虫或原生动物的即时和/或在一定时间内的延长作用的组合物，例如通过将掺入食物或合适的可经口摄取药物制剂、可食用饵、盐舔剂、食物补充剂、浇淋制剂、喷雾剂、浴液、浸入剂、淋浴剂、喷射剂、粉尘剂、脂肪、香波、霜剂、蜡涂剂或牲畜自治疗系统中，来将化合物施用给感染或暴露于节肢动物、蠕虫或原生动物感染的动物。

局部施用给动物、木材、贮存产品或家用物品的固体或液体制剂通常含有约 0.00005% - 约 90%、更优选约 0.001% - 约 10% 重量的一种或多种式(II)化合物或其可兽药用盐。对于口服或非胃肠道施用给动物、包括经皮施用的固体或液体组合物，它们通常含有约 0.1% - 约 90% 重量的一种或多种式(II)化合物或其可兽药用盐。含药物的饲料一般含有约 0.001% - 约 3% 重量的一种或多种式(II)化合物或其可兽药用盐。用于和饲料混合的浓缩物或补充剂一般含有约 5% - 约 90%、优选约 5% - 约 50% 重量的一种或多种式(II)化合物或其可兽药用盐。无机盐舔剂一般含有约 0.1% - 约 10% 重量的一种或多种式(II)化合物或其可兽药用盐。用于施用给牲畜、货物、房屋或户外

区域的粉末或液体组合物可含有约 0.0001 % - 约 15 %、尤其是约 0.005 % - 约 2.0 % 重量的一种或多种式(II)化合物或其可兽药用盐。在治疗水中,合适的浓度为约 0.0001 ppm - 约 20 ppm、特别是约 0.001 ppm - 约 5.0 ppm 一种或多种式(II)化合物或其可兽药用盐,并且可在具有适当暴露时间的渔业区域中使用。可食用饵可含有约 0.01 % - 约 5 %、优选约 0.01 % - 约 1.0 % 重量的一种或多种式(II)化合物或其可兽药用盐。

当非胃肠道、口服或通过经皮或其它手段施用给脊椎动物时,式(II)化合物或其可兽药用盐的剂量将取决于脊椎动物的种类、年龄、或健康,其实际或可能感染节肢动物、蠕虫或原生动物害虫的性质和程度。对于持续治疗,通过口服或非胃肠道给药,约 0.1 - 约 500、优选 0.1 - 约 100 mg、优选约 2.0 - 约 20.0 mg/kg 动物体重的单剂量,或约 0.01 - 约 20.0 mg、优选约 0.1 - 约 5.0 mg/kg 动物体重/天的剂量通常是合适的。通过使用缓释制剂或装置,可将在数月期间内所需的日剂量组合起来,并一次施用给动物。

本发明化合物可最有利地与另一种杀寄生虫有效物质,例如杀体内寄生虫剂、和/或杀体外寄生虫剂、和/或杀体内外寄生虫剂联合施用。例如,这样的化合物包括大环内酯例如阿维菌素或米尔倍霉素如伊维菌素;噻嘧啶(通常作为扑酸噻嘧啶施用)或昆虫生长调节剂例如虱螨脲或甲氧普林。

本说明书和权利要求书中使用的术语“寄生虫”是指温血动物的体内寄生虫和体外寄生虫,特别是体外寄生虫。优选通过本发明方法控制蚤和/或蜱。

可通过本发明方法控制的各种宿主动物的具体寄生虫实例包括节肢动物,例如:

螨: 中气亚目,例如 mesostigmatids 如鸡螨,鸡皮刺螨;疥螨或痒螨例如疥螨科,例如疥螨;兽疥螨例如痒螨科,包括牛痒螨和羊痒螨;恙螨例如恙螨科,例如北美恙螨、阿氏真恙螨;

蜱: 例如软体蜱,包括隐喙蜱科例如锐缘蜱属和纯绿蜱属;硬体蜱,

包括硬蜱科，例如血红扇头蜱，和牛蜱属；

虱：血虱，例如短角鸟虱属和羽虱属；羽虱例如血虱属、长颚虱属和盲虱属；

蚤：例如栲头蚤属，例如犬蚤(犬栲头蚤)和猫蚤(猫栲头蚤)；客蚤属例如东方鼠疫蚤[印鼠客蚤]；和蚤属例如人蚤[扰蚤]；

半翅目：例如臭虫科，或包括普通臭虫(温带臭虫)；锥蝽属，包括也称为猎蝽的 triatomid bugs；例如蔷薇长红猎蝽和锥蝽属；

吸血蝇成虫：(例如角蝇[扰血蝇]、马蝇[虻]、厩螫蝇[厩螫蝇]、黑蝇[蚋属]、斑虻[斑虻属]、虱蝇[羊痹蝇]、采采蝇[舌蝇属]、蚊子[库蚊属、按蚊属、和伊蚊属]；和寄生蝇蛆(例如肤蝇[羊狂蝇和黄蝇属]、丽蝇[绿蝇属]、旋丽蝇幼虫[嗜人锥蝇]、牛蛆[皮下蝇属]、羊毛虫。

本发明还提供了本文所描述的式(I)化合物或其盐作为治疗剂、优选用于动物、更优选用于家养动物的治疗剂的应用。

本发明兽药组合物可以是无菌或非无菌的。其可以是液体(例如含水)或固体(例如干燥的)组合物，特别是冷冻干燥的组合物，对于冷冻干燥的组合物，通过加入水或其它液体，可制得口服有效的溶液。

本发明还提供了上文所定义的式(I)化合物或其盐在制备用于控制动物体内或身体上的寄生虫的兽药组合物中的应用。

在另一个本发明实施方案中，提供了式(I)化合物或其盐在控制动物体内或身体上的寄生虫、同时不引起动物呕吐中的应用。

优选将本发明化合物口服施用给动物，动物优选为家养动物，高度优选为猫或狗。

在另一个本发明实施方案中，提供了式(I)化合物或其盐在制备用于控制动物体内或身体上的寄生虫、基本上无催吐作用、优选通过口服施用的组合物中的应用。

本发明还涉及清洗健康状况良好的动物的方法，包括给动物施用如上所定义的式(I)化合物或其盐。

清洗动物的方法不是治疗动物体自身的方法，这是因为

(a) 动物处于良好健康状况，并不需要任何实质性治疗来改善健康不

足;

(b) 清洗动物不是由施医师实施的, 而是由想清洗动物的人来做的;
和

(c) 这种清洗的目的是为了防止给人和人所居住的环境带来使人不愉快的影响, 从而避免动物所携带的节肢动物感染人。

“载体”是指有机或无机天然或合成的物质, 其与化合物混合, 并促进将化合物施用给动物。因此, 载体通常是惰性的, 并且应当是杀节肢动物可接受的。载体可以是固体(例如粘土、硅酸盐、二氧化硅、树脂、蜡)或液体(例如水、醇、酮、油溶剂、极性非质子传递溶剂)。油溶剂的一种实例是玉米油。极性非质子传递溶剂的一种实例是二甲亚砜。

本发明化合物还可用于控制植物的节肢动物或线虫害虫。通常以约 0.005 kg - 约 25 kg 活性化合物/公顷处理区域、优选 0.02 - 2 kg/ha 的比例将活性化合物施用到感染节肢动物或线虫的区域。在理想条件下, 根据所控制的害虫, 较低的比例可带来充分的保护作用。另一方面, 不利的天气条件、害虫的抗药性以及其它因素可能需要以较高比例使用活性组分。对于叶面施用, 可使用 0.01 - 1 kg/ha 的比例。

当害虫是土壤传播时, 以任何方便的方式将含有活性化合物的制剂均匀地分布在欲处理区域上。如果需要的话, 可在大田或农作物生长区域上施用, 或者在邻近要保护的种子或植物的区域施用。可通过在整个区域上用水喷淋或者通过降雨的自然作用将活性组分冲洗到土壤内。施用期间或之后, 如果需要的话, 可通过机械手段例如通过耕犁或转盘将制剂分布在土壤中。

可在种植前、种植时或种植后但是在抽芽前或抽芽后施用。

可将本发明化合物以固体或液体组合物的形式施用到土壤中以主要控制居留在其中的线虫, 但是也可施用在叶面上以主要控制攻击植物地上部分的线虫(例如上文列出的滑刃线虫属和双垫刃属)。

本发明化合物在控制食远离施用位点的植物部分的害虫方面有价

值, 例如食叶害虫可通过将本发明化合物施用到根上来杀死。此外, 化合物可通过抗食取或驱避作用来减轻对植物的侵袭。

本发明化合物在下列领域的保护方面有特别的价值: 大田、粮草、种植园、温室、果园和葡萄园农作物, 或观赏植物和种植园与森林的树木, 例如禾谷类 (如玉米、小麦、稻、高粱)、棉花、烟草、蔬菜和色拉 (例如大豆、芸苔属农作物、葫芦、莴苣、洋葱、番茄和胡椒), 大田农作物 (例如马铃薯、甜菜、坚果、大豆、油菜), 甘蔗, 草原和粮草 (例如玉米、高粱、苜蓿), 种植园作物 (例如茶、咖啡、可可、香蕉、油棕榈、椰子、橡胶、香料), 果园和小树林 (例如核果和单根茎水果、柑橘属果树、猕猴桃、鳄梨树、芒果、橄榄树、和胡桃), 葡萄园、在玻璃下和在花园以及公园中的观赏植物、花卉和灌木, 森林、种植园和苗圃中的森林树木 (每年落叶和常绿植物)。本发明化合物还可用于保护木材 (放置的、一季所伐的、倒置的、储存的或建筑的) 不受锯蜂 (例如树蜂) 或甲虫 (例如棘胫蠹、长小蠹、粉蠹、长蠹、天牛、窃蠹) 或白蚁例如犀白蚁属、异白蚁属、*coptotermes* 的侵袭。

本发明化合物还可用于保护贮存的产品例如酒糟、水果、坚果、香料和烟草免受蛾、甲虫和螨的侵袭, 无论这些产物是完整的、磨碎的、还是复合成产品。也可以保护贮存的天然或转化形式 (例如地毯或纺织品) 的动物产品例如皮、头发、羊毛和羽毛免受蛾和甲虫的侵袭; 还可用于保护贮存的肉类和鱼免受甲虫、螨和蝇的侵袭。

本申请要求 US 临时申请 60/168658 为优先权, 将该申请引入本发明以作参考。

通过下列实施例进一步举例说明本发明, 但是本发明并不限于这些实施例。

实施例和制备

实施例 1

制备 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-4-三氟甲基亚磺酰基-5-羟基吡唑。

在室温, 向 15 g (35.5 mmol) 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-

氟基-4-三氟甲基磺酰基(sulfenyl)-5-羟基吡唑在 125 ml 二氯甲烷内的溶液中加入在 375 ml 二氯甲烷中的间-氯过苯甲酸(8.76 g, 70 %, 35.5 mmol)。将所得溶液在室温搅拌 17 小时。然后将其浓缩, 并用乙醚和庚烷(1: 2)研制。过滤。获得了固体。将该固体溶解在乙酸乙酯中, 并与饱和碳酸氢钠溶液搅拌。分离各层, 用乙酸乙酯将水层萃取 3 次。将合并的有机层干燥(硫酸镁)并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化, 获得了固体(5.7 g, 13.01 mol, 37%), 为所需产物 mp 185-187 °C。

实施例 2

制备 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基磺酰基-5-羟基吡唑。

在室温, 向 2 g (4.74 mmol) 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基磺酰基(sulfenyl)-5-羟基吡唑在 1,2-二氯乙烷内的溶液中加入 1.83 ml (9.52 mmol, 35% 在乙酸中的溶液)过乙酸。将所得溶液在 60°C 加热 9 小时。然后冷却, 并浓缩, 获得了 2.05 g 残余物。通过硅胶柱色谱纯化, 用梯度溶剂混合物(庚烷/乙酸乙酯)洗脱, 获得了油状物(1.08 g, 2.38 mmol, 产率为 50.2%), 为所需产物, 具有 98% HPLC 纯度。F-NMR, -60.999 ppm (AR-CF₃), -79.893 ppm (SO₂CF₃)。H-NMR, 8.18 ppm (s, 2 H)。

实施例 3

制备 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-酰氨基-4-三氟甲基磺酰基(sulfenyl)-5-羟基吡唑。

将 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基磺酰基(sulfenyl)-5-羟基吡唑 (3.0 g, 7.13 mmol)和浓硫酸(3 ml)的混合物在 100°C 加热 3 小时。将该反应混合物冷却, 并倒入冰水中。经过过滤收集固体, 并用水洗涤。然后真空干燥, 获得了固体(2.88 g, 6.56 mmol, 产率为 92%), 具有 98% HPLC 纯度, m. p. 197-198°C。

实施例 4

制备 1-(2,6-二氯 4-三氟甲基苯基)-3-硫代酰氨基-4-三氟甲基磺酰基

(sulfenyl)酰基-5-羟基吡唑。

将 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-酰氨基-4-三氟甲基次磺酰基(sulfenyl)-5-羟基吡唑(1 g, 2.28 mmol)和 Lawesson's 试剂(0.49 g, 1.21 mmol)在甲苯中的混合物加热回流 4 小时。期间该反应混合物变成溶液。然后将该溶液冷却, 浓缩, 经由色谱法纯化, 获得了固体(0.283 g, 0.623 mmol, 产率为 27.3%), 具有 96% HPLC 纯度, m. p. 150-151 (分解)。

实施例 5

制备 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-肟酰氨基-4-三氟甲基次磺酰基(sulfenyl)-5-羟基吡唑。

在室温, 向 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基次磺酰基(sulfenyl)-5-羟基吡唑(3.0 g, 7.11 mmol)在 15 ml 甲醇内的溶液中加入羟胺盐酸盐(0.59 g, 8.53 mmol)和三乙胺(0.94 g, 9.24 mmol)。将所得混合物在室温总共加热 48 小时, 分批加入另外的羟胺盐酸盐(1.18g, 17.06 mmol)和三乙胺(1.88 g, 18.5 mmol)。将所得反应混合物浓缩, 然后溶解在乙酸乙酯中。将有机层用饱和氯化铵、水洗涤, 干燥(硫酸钠), 浓缩, 获得了棕色油状物, 其在放置后固化, m. p. 184°C。

实施例 6

制备 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基次磺酰基(sulfenyl)-5-三甲基乙酰氧基吡唑。

在室温, 向 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基次磺酰基(sulfenyl)-5-羟基吡唑(7.00 g, 16.6 mmol)和吡啶(4.91 g, 62.1 mmol)在 1,2-二氯乙烷内的溶液中滴加三甲基乙酰氧基(4.37 g, 36.2 mmol)。使用冰浴来维持该反应的温度。在室温 20 小时后, 用 KHSO₄ 水溶液将有机层洗涤 5 次直至水溶液的 pH 为 1。然后将有机层干燥(MgSO₄), 浓缩, 获得了固体残余物。经由硅胶柱色谱纯化该固体残余物, 用戊烷研制, 获得了灰白色固体(2.403 g, 产率为 28.6%, 97.0% HPLC 纯度), 为所需产物, m. p. 82-83°C。

实施例 7

制备 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-氯二氟甲基次磺酰基(sulfenyl)-5-羟基吡唑。

在-50--60℃, 向 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-5-羟基吡唑(12.0 g, 37.3 mmol)和吡啶(3.25 g, 41.0 mmol)在二氯甲烷内的溶液中加入氯二氟甲基次磺酰氯(8.1 g, 46.6 mmol)。将所得溶液逐渐温热至室温。20 小时后, 用水将有机层洗涤 5 次。然后用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 获得了油状物。通过色谱法纯化该油状物, 分离出了总共 11.6 g (26.4 mmol., 产率为 71%)所需产物, 具有 97 % HPLC 纯度。F-NMR: -30.05 ppm (CClF₂), -63.80 ppm (ArCF₃)。

生物实施例

将化合物 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲硫基-5-羟基吡唑、1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基亚磺酰基-5-羟基吡唑和 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基磺酰基-5-羟基吡唑在 1:1 体积/体积的二甲亚砷和玉米油中配制成 30 mg/mL 制剂。使用该制剂以 10 mg 化合物/kg (mg/kg)狗体重和 20 mg/kg 猫体重的剂量治疗育种狗和猫。治疗前将动物禁食至少 8 小时, 在刚好治疗前喂以一半日定粮, 治疗后立即给予其余的日定粮。

在施用化合物前一天, 将所有狗用猫蚤(Ctenocephalides felis)和蜱(血红扇头蜱(Rhipicephalus sanguineus))侵染。猫仅用蚤侵染。施用化合物一天后计数初始的蚤和蜱数目。治疗 7、14、21 和 28 天后, 再用蜱侵染狗, 治疗 8、15、22 和 29 天后, 再用蚤侵染狗和猫。治疗 1、9、16、23 和 30 天后, 确定治疗的狗和猫中对蚤和蜱的控制, 和一组接受由 1:1 体积/体积二甲亚砷和玉米油溶液构成的无效对照剂的侵染的狗和猫中对蚤和蜱的控制。为了确定化合物效力, 从动物身上梳下节肢动物并计数。

对于许多上述化合物, 在任意 3 个评价区域中获得了满意的结果, 同时在 8-30 天的期间内没有任何显著副作用: 控制狗身上的蚤、控制狗身上的蜱、和控制猫身上的蚤。它们是 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基

苯基)-3-氟基-4-三氟甲基次磺酰基-5-三甲基乙酰氧基吡唑 3-10、
1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基次磺酰基-5-乙氧
基吡唑 3-1、1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基-4-氯二氟甲基
次磺酰基-5-羟基吡唑 1-9、1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氟基
-4-三氟甲基次磺酰基-5-羟基吡唑 1-1、1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯
基)-3-氟基-4-三氟甲基磺酰基-5-羟基吡唑 1-5、1-(2,6-二氯-4-三
氟甲基苯基)-3-氟基-4-三氟甲基亚磺酰基-5-羟基吡唑 1-3、
1-(2,6-二氯-4-三氟甲基(苯基)-3-氟基-4-三氟甲基磺酰基-5-N,N-
二甲基氨基甲酰氧基吡唑 19-1.