

I290137

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

C 6
D 6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

美國

1999 年 12 月 2 日 60/168,658

☒有主張優先權

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於一種用於防治動物體內之寄生蟲的方法，含可有效用於該防治的化合物之組成物，及有效對抗寄生蟲之化合物。

農藝學家及獸醫之普遍目標是具有足夠的方法用於防治害蟲，特別是節肢動物，當其嘗試侵入或攻擊哺乳動物，特別是家庭動物及／或家畜，防治此害蟲之典型方法是使用局部及／或全身性殺蟲劑在受攻擊之家庭動物體內或體表面上，通常有效的處理包括口服用藥昆蟲生長調節劑例如露芬隆 (lufenuron)、或抗蠕蟲化合物例如伊維菌素或阿維菌素 (avermectin)，或局部使用殺蟲劑費普尼 (fipronil)，適宜在口服形式下將殺蟲劑施加至動物，因而防止可能對人類或周圍環境之污染，本發明之目的是提供可用於家庭動物之新穎的殺蟲劑。

本發明之另一個目的是提供用於家庭動物之較安全的殺蟲劑。

本發明之另一個目的是提供用於家庭動物之新穎的殺蟲劑，其可在低於現有殺蟲劑之劑量下使用。

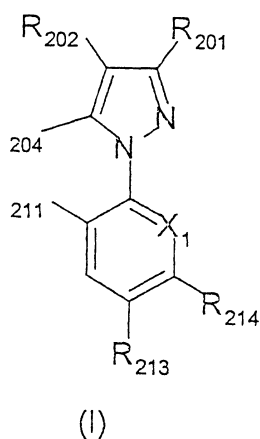
這些目的整個或部份經由本發明達成。

U S 5, 079, 370、E P - A 0, 846, 686、W O 98 / 24769 及 W O 97 / 28126 揭示芳基吡啶類作為殺寄生蟲劑之用途，但是這些參考文獻完全沒有提到解決抗寄生蟲劑經常在受保護或從寄生蟲治療的動物中引起嘔吐之問題。

本發明提供一種用於防治動物體內或體表面上之寄生

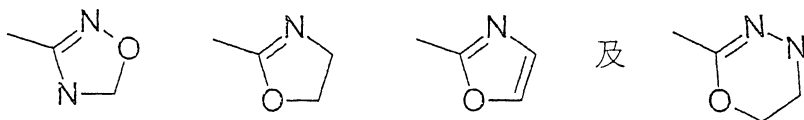
五、發明說明 (2)

蟲的方法，其包括將有效殺寄生蟲且實質上不會引起催吐量式 (I) 之 1 - 芳基吡唑用藥至動物：



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、 $C(=NOH)NH_2$ 、 $C(=NNH_2)NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR_{205}$ 、 $C(O)NR_{205}R_{206}$ 、鹵烷基或下式之雜環基：



視需要經 R_{203} 取代；

R_{202} 是 $S(O)_h R_{203}$ 、 $C_2 - C_6$ 烯基、 $C_2 - C_6$ 鹵烯基、環烷基、鹵環烷基、環烷基 - 烷基、 $C_2 - C_6$ 炔基、硝基或咪唑 - 2 - 基視需要經烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵基、氰基及 / 或硝基取代；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

R_{203} 是烷基或鹵烷基；

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) - 啞環烷氧基、

$R_{205}R_{206}N-C(NR_{205})-O-$ 、

$R_{205}R_{206}N-C(NH)-O-$ 、

$R_{205}NH-C(NR_{205})-O-$ 、

$R_{205}NH-C(NH)-O-$ 、 $R_{205}N=CH-O-$

、 $R_{205}N=C(R_{206})-O-$ 、

$R_{205}NH-C(S)-O-$ 、

$R_{205}R_{206}N-C(S)-O-$ ；

R_{205} 是烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、金剛基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、鹵烷胺基烷基、二(鹵烷基)胺基烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳基烷基、視需要經取代之雜芳基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基；

R_{206} 是烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之芳基烷基、視需要經取代之雜芳基烷基；

五、發明說明 (4)

或 R_{205} 及 R_{206} 可與和其連接之氮原子一起形成一個 3 至 7 員環其視需要可含一或多個選自氮、氧及硫之雜原子；

X_1 是選自氮及 $C - R_{212}$ ；

R_{211} 、 R_{212} 是獨立地選自鹵基、氫、 CN 、 $C_1 - C_3$ 烷基及 NO_2 ；

R_{213} 是選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-S(O)_kCF_3$ 、及 $-SF_5$ 或與 R_{214} 形成一個環；

R_{214} 是氫或與 R_{213} 一起組成 OCF_2O 、 CF_2OCF_2 、 CF_2OCF_2O 及 CF_2CF_2O 基，其與和其連接之碳原子一起形成一個 5 至 6 員環；

且

h 、 k 及 n 是獨立地選自 0、1 及 2；

及其在獸醫學上可接受之鹽類。

名詞“獸醫學上可接受之鹽類”係指在用於形成獸醫學用途的鹽類之先前技藝中已知且被接受之陰離子之鹽類，合適的酸加成鹽例如經由含鹼性氮原子例如胺基之式 (I) 化合物形成者，包括與無機酸之鹽類，例如鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽及硝酸鹽，以及與有機酸例如醋酸之鹽類。

當 R_{204} 是 OH 時，吡唑結構也可經由其互變異構形式顯現為吡唑啉酮結構。

除非另外說明，烷基及烷氧基為直鏈或支鏈且通常是低碳烷基及烷氧基，也就是含從一至六個碳原子，較宜從

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (5)

一至四個碳原子，通常鹵烷基、鹵烷氧基及鹵烷胺基是含從一至四個碳原子，鹵基係指 F、Cl、Br 及 I，較宜是 F 及 Cl，鹵烷基及鹵烷氧基及鹵烷胺基可帶有一或多個鹵素原子；較佳的此種基包括 $-CF_3$ 及 $-OCF_3$ ，環烷基通常含從 3 至 6 個碳原子，較宜從 3 至 5 個碳原子，且可經由一或多個鹵素原子取代，較宜在式 (I) 化合物中，烷基通常經由從一至五個鹵素原子取代，較宜從一至三個鹵素原子，較宜是氯及氟原子。

在式 (I) 化合物中，提供下列實例之基：

環烷基烷基之實例是環丙基甲基；環烷氧基之實例是環丙氧基；且烷氧基烷基之實例是 CH_3OCH_2- 。

通常，在二烷胺基或二（鹵烷基）胺基中，在氮上的烷基及鹵烷基可彼此獨立地選擇。

通常，名詞“芳基”係指含 6 至 14 尤其是 6 至 12 個碳原子之碳環芳族基，例如苯基、萘基或聯苯基，較宜是苯基；名詞“雜環基”較宜是雜芳基或雜脂族環系統，“雜芳基”較宜是一個芳基其中至少一個 CH 基經由 N 取代及／或至少兩個相鄰的 CH 基經 S、NH 或 O 取代，例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、嘔唑基、咪唑基、異噻唑基、異嘔唑基、吡唑基、1,3,4-嘔二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-三唑基、1,2,4-嘔二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3,4-四唑基、苯并〔b〕噻吩基、苯并〔b〕呋喃基、吲哚基、苯并〔

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

c] 噻吩基、苯并 [c] 呋喃基、異吲哚基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、1, 3, 5 - 三吡基、1, 2, 4 - 三吡基、1, 2, 4, 5 - 三吡基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、嘧啉基、1, 8 - 萘啶基、1, 5 - 萘啶基、1, 6 - 萘啶基、1, 7 - 萘啶基、酞吡基、吡啶嘧啶基、嘌呤基、喋啶基或 4 H - 喹吡基；且名詞“雜脂族環系統”較宜是 (C₃ - C₈) 環烷基其中至少一個碳單元被 O、S 或 N R' 基取代且 R' 是氫、(C₁ - C₄) 烷基、(C₁ - C₄) 烷醯基、(C₁ - C₄) 烷酯基、(C₁ - C₄) 烷基磺醯基、(C₁ - C₄) 烷氧基或芳基。

各種脂族、環脂族、芳族及雜環系統可提供之取代基是例如鹵基、硝基、氰基、二 - (C₁ - C₄) 烷基胺基、(C₁ - C₄) 烷基、(C₃ - C₈) 環烷基、(C₁ - C₄) 三矽烷基、(C₁ - C₄) 烷氧基、(C₁ - C₄) 烷氧基 - (C₁ - C₄) 烷基、(C₁ - C₂) 烷氧基 - [CH₂CH₂O]_{0.1.2} - 乙氧基、(C₁ - C₄) 烷硫基、(C₁ - C₄) 烷基亞磺醯基、(C₁ - C₄) 烷基磺醯基、苯基、鎰基、苯氧基、鹵苯氧基、(C₁ - C₄) 烷基苯氧基、(C₁ - C₄) 烷氧基苯氧基、苯硫基、雜環基、雜環硫基或雜環氧基，可能有一或多個在烷基及從其衍生的基之氫原子，在氟的情形下也可至多到最大數之氫原子，可經鹵基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (7)

取代，較宜經氯或氟取代，其中在這些取代基是 (C₁ - C₄) 烷基之情形下，其也可環化連接且其中在這些稠合環系統例如氫茛、二 -、四 - 或十氫萘基或苯并環庚烷系統中的一或兩個脂族碳單元，可經由雜原子單元例如氧或硫取代，且其中一或多個在脂族碳原子單元上的氫原子，在氟的情形下也可至多到最大數之氫原子，可經鹵基或 (C₁ - C₄) 烷基取代。

當然式 (I) 化合物及其鹽類之對掌異構性及非對掌異構性形式都包括在本發明內。

名詞不會催吐係指當保護、預防或清潔劑量的化合物用藥至動物後通常不會引起催吐，名詞催吐係指嘔吐，通常催吐物質在用藥後小於 24 小時內會引起該催吐，較宜小於 8 小時，，更宜小於 2 小時，通常當本發明化合物用藥至動物群後，大於 70 % 的動物沒有被催吐，較宜超過 80 %，最宜超過 90 %。

較佳的式 (I) 化合物是其中：

R₂₀₁ 是氰基、C (O) 烷基、C (S) N H₂、烷基、C (= N O H) N H₂ 或 C (= N N H₂) N H₂；

R₂₀₂ 是 S (O)_n R₂₀₃、C₂ - C₃ 烯基、C₂ - C₃ 鹵烯基、環烷基、鹵環烷基、環烷基 - 烷基、C₂ - C₃ 炔基；

R₂₀₃ 是烷基或鹵烷基；

R₂₀₄ 是 - O H、R₂₀₅ O -、H C (O) O -、

R₂₀₅ C (O) O -、R₂₀₅ O C (O) O -、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (8)

$\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}_{205}\text{NH}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

$\text{R}_{205}\text{R}_{206}\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ 、

$\text{R}_{205}\text{S}(\text{O})_n\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；

R_{205} 是烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺基烷基、鹵烷胺基烷基、二(鹵烷基)胺基烷基；

R_{206} 是烷基、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、鹵烷氧基烷基；

或 R_{205} 及 R_{206} 可與和其連接之氮原子一起形成一個 3 至 7 員環其視需要可含一或多個選自氮、氧及硫之雜原子；

X_1 是選自氮及 $\text{C}-\text{R}_{212}$ ；

R_{211} 、 R_{212} 是獨立地選自鹵基、氫、 CN 及 NO_2 ；

R_{213} 是選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、

$-\text{S}(\text{O})_k\text{CF}_3$ 、及 $-\text{SF}_5$ ；

R_{214} 是氫；

且

h 、 k 及 n 是獨立地選自 0、1 及 2。

根據本發明之其他較佳的式 (I) 化合物是其中：

R_{201} 是氰基；

R_{202} 是 $\text{S}(\text{O})_h\text{R}_{203}$ ；

R_{203} 是烷基或鹵烷基；

R_{204} 是 OH 或 R_{205}O ；

X_1 是選自氮及 $\text{C}-\text{R}_{212}$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9)

R_{211} 、 R_{212} 是獨立地選自鹵基、氫、 CN 及 NO_2 ；

R_{213} 是選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、

$-S(O)_kCF_3$ 、及 $-SF_5$ ；且

h 及 k 是獨立地選自 0、1 及 2。

本發明之式 (I) 化合物較宜有一或多個下列特徵：

R_{201} 是氰基；

R_{203} 是鹵甲基，較宜是 CF_3 ；

R_{211} 及 R_{212} 是獨立的鹵基；

X_1 是 $C-R_{212}$ ；

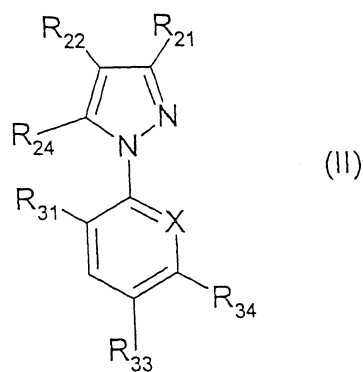
R_{213} 是鹵烷基、鹵烷氧基或 $-SF_5$ ；或

h 是 0、1 及 2。

本發明之其他具體實施例包括式 (I) 化合物，條件是如果 R_{201} 是 CN 且 R_{202} 是 $S(O)_hR_{203}$ ，則

R_{204} 不是 $R_{205}O$ 或 $R_{205}R_{206}NC(O)O-$ 。

本發明在另一方面是提供一種用於防治動物體內或體表面上之寄生蟲的方法，其包括將式 (II) 之 1-芳基吡唑用藥至動物：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

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} 是烷基或鹵烷基；

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、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、
 鹵烷氧基烷基、金剛基、胺基烷基、烷胺基烷基、二烷胺
 基烷基、鹵烷胺基烷基、二(鹵烷基)胺基烷基、視需要
 經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之
 芳基烷基、視需要經取代之雜芳基烷基、 C_2-C_6 烯基、
 C_2-C_6 炔基；

或兩個 R_{25} 基可與和其連接之氮原子一起形成一個 3 至 7
 員環其視需要可含一或多個選自氮、氧及硫之雜原子；

X 是選自氮及 $C-R_{32}$ ；

R_{31} 、 R_{32} 是獨立地選自鹵基、氫、 CN 、 C_1-C_3 烷
 基及 NO_2 ；

R_{33} 是選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-S(O)_r CF_3$
 、及 $-SF_5$ 或與 R_{34} 形成一個環；

R_{34} 是氫或與 R_{213} 一起組成 OCF_2O 、 CF_2OCF_2
 、 CF_2OCF_2O 及 CF_2CF_2O 基，其與和其連接之碳
 原子一起形成一個 5 至 6 員環；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

m 是 0、1 或 2；

r 是選自 0、1 及 2；

及其在獸醫學上可接受之鹽類；

條件是如果 R_{21} 是氰基，則 R_{21} 不是

$R_{25} R_{25} - N - C(O)O -$ 。

較佳的式 (I I) 化合物是其中：

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} 是烷基或鹵烷基；

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、鹵烷基、環烷基、鹵環烷基、烷氧基烷基、
 鹵烷氧基烷基；

X 是選自氮及 $C - R_{32}$ ；

R_{31} 及 R_{32} 是獨立地選自鹵基、氫、 CN 、 $C_1 - C_3$ 烷
 基及 NO_2 ；

R_{33} 是選自鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-S(O)_r CF_3$
 、及 $-SF_5$ 。

本發明之另一方面是提供式 (I I) 化合物或其鹽類
 ，如同上述，條件是此化合物不是 1 - (2，6 - 二氯 -
 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲硫基 - 5 -
 經基吡唑。

其他較佳的式 (I I) 化合物是其中：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (12)

R_{21} 是 氰基：

R_{22} 是 $S(O)_m R_{23}$ ；

R_{23} 是 鹵烷基，較宜是 CF_3 ；

R_{24} 是 OH ；

X 是 選自 氮 及 $C-R_{32}$ ；

R_{31} 及 R_{32} 是 獨立地 選自 鹵基；

R_{33} 是 選自 鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、 $-S(O)_r CF_3$ 、及 $-SF_5$ ；

m 及 r 是 獨立地 選自 0、1 及 2；

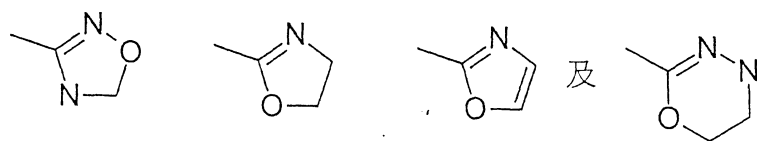
條件是此化合物不是 1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-氰基-4-三氟甲硫基-5-羥基吡唑。

本發明在另一方面是提供下列化合物：

式 (I) 化合物，其中 R_{201} 是 $C(O)NH_2$ 、

$C(O)NHR_{205}$ 、 $C(O)NR_{205}R_{206}$ 、

$C(O)N=S(R_{203})_2$ 、鹵烷基或下式之雜環基：



視需要經 R_{203} 取代。

式 (I) 化合物，其中 R_{202} 是 硝基或咪唑-2-基
視需要經 烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵基、氰基、硝基 取代。

式 (I) 化合物，其中 R_{204} 是 $R_{206}SO_2O-$ 、芳基- SO_2O- 、 (C_4-C_7) -噁環烷氧基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (13)

$R_{205} R_{206} N - C (N R_{205}) - O -$ 、
 $R_{205} R_{206} N - C (N H) - O -$ 、
 $R_{205} N H - C (N R_{205}) - O -$ 、
 $R_{205} N H - C (N H) - O -$ 、 $R_{205} N = C H - O -$
 $、 R_{205} N = C (R_{206}) - O -$ 、
 $R_{205} N H - C (S) - O -$ 、
 $R_{205} R_{206} N - C (S) - O -$ 。

式 (I) 化合物，其中 R_{214} 是與 R_{213} 一起組成
 $O C F_2 O$ 、 $C F_2 O C F_2$ 、 $C F_2 O C F_2 O$ 及
 $C F_2 C F_2 O$ 基，其與和其連接之碳原子一起形成一個 5
 至 6 員環。

化合物 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) -
 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基亞磺醯基 - 5 - 羥基吡唑及 1 -
 (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 -
 三氟甲基磺醯基 - 5 - 羥基吡唑是根據本發明高度較佳的
 化合物。

以下在表 1 至 3 中列出根據本發明之較佳式 (I) 化
 合物，化合物編號僅供區別目的，下列符號定義如下：

M e 係指甲基；E t 係指乙基；n - P r 係指正丙基；i
 - P r 係指異丙基；n - B u 係指正丙基；且 P h 係指苯
 基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

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 且 R_{213} 是 CF_3 或 SF_5 。

物理數據 : 熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F - NMR , ppm)

化合物編號 ($R_{213}=CF_3$)	化合物編號 ($R_{213}=SF_5$)	R_{204}	物理數據
1-1	1-2	OH	^{19}F : -44.9 -63.8ppm
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-P-r	
6-1	6-2	O-n-Bu	
7-1	7-2	OCH ₂ OMe	
8-1	8-2	OCH ₂ CH ₂ OMe	
9-1	9-2	OCH ₂ OEt	
10-1	10-2	OCH ₂ CH ₂ OEt	
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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

表 2

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 。

物理數據 : 熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -
NMR , ppm)

化合物編號 ($R_{213}=CF_3$)	化合物編號 ($R_{213}=SF_5$)	R_{204}	物理數據
1-3	1-4	OH	mp. 185
2-3	2-4	Ome	mp. 136
3-3	3-4	OE t	mp. 157
4-3	4-4	OPr	
5-3	5-4	O-I-P-r	
6-3	6-4	O-n-Bu	
7-3	7-4	OCH ₂ Ome	
8-3	8-4	OCH ₂ CH ₂ OMe	
9-3	9-4	OCH ₂ OE t	
10-3	10-4	OCH ₂ CH ₂ OE t	
11-3	11-4	ONa	^{19}F : -60.9 -72.6
12-3	12-4	OC(O)E t	
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)NHE t	
18-3	18-4	OC(O)NHnPr	
19-3	19-4	OC(O)NMe ₂	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

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 。

物理數據 : 熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -

NMR , ppm)

化合物編號 ($R_{213}=CF_3$)	化合物編號 ($R_{213}=SF_5$)	R_{204}	物理數據
1-5	1-6	OH	^{19}F : -63.8 -79.9ppm
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-P-r	
6-5	6-6	O-n-Bu	
7-5	7-6	OCH ₂ OMe	
8-5	8-6	OCH ₂ CH ₂ OMe	
9-5	9-6	OCH ₂ OEt	
10-5	10-6	OCH ₂ CH ₂ OEt	
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	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

表 4

式 (I) 化合物其中 R_{201} 是烷基或鹵烷基； R_{202} 是 $SO_n R_{203}$ ； R_{211} 是 Cl ， X_1 是 $C-Cl$ ， R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 。

物理數據：熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H ， ^{19}F -

NMR，ppm)

化 合 物 編 號	R_{201}	R_{202}	R_{204}	物 理 數 據
1-7	CH_3	SCF_3	OH	^{19}F :-45.9 -63.5ppm
2-7	CH_3	$SO CF_3$	OH	
3-7	CH_3	$SO_2 CF_3$	OH	
4-7	CH_3	$SCClF_2$	OH	^{19}F :-30.4 -63.7ppm
5-7	CH_3	$SOCClF_2$	OH	
6-7	CH_3	$SO_2 CClF_2$	OH	
7-7	CH_3	$SOCCl_2F$	OH	
8-7	CH_3	$SOCCl_2F$	OH	
9-7	CH_3	SC_2F_5	OH	
10-7	CH_3	SC_2F_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	CH_3	SCF_3	OH	
16-7	CHF_2	SCF_3	OH	
17-7	CH_3	$SO CF_3$	OH	
18-7	CH_3	$SO_2 CF_3$	OH	
19-7	CH_3	$SCClF_2$	OH	
20-7	CH_3	$SCCl_2F$	OH	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

表 5

式 (I) 化合物其中 R_{202} 是 $SO_n R_{203}$; R_{211} 是 C_1 , X_1 是 $C-C_1$, R_{211} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 。

物理數據：熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -

NMR , ppm)

化合物 編號	R_{201}	R_{202}	R_{204}	物理數據
1-8	$CONH_2$	SCF_3	OH	mp. 197
2-8	$CONH_2$	$SOCF_3$	OH	
3-8	$CONH_2$	SO_2CF_3	OH	
4-8	$CSNH_2$	SCF_3	OH	mp. 150
5-8	$CSNH_2$	$SOCF_3$	OH	
6-8	$CSNH_2$	SO_2CF_3	OH	
7-8	$CONMe_2$	SOF_3	OH	
8-8	$C(NO_2)NH_2$	$SOClF_2$	OH	mp. 156
9-8	$C(NO_2)NH_2$	SCF_3	OH	mp. 184
10-8	$COCH_3$	SCF_3	OH	^{19}F : -44.5 -61.7
11-8	$COCH_3$	$SOClF_2$	OH	^{19}F : -29.4 -61.0
12-8	$CONH_2$	SCF_3	OEt	
13-8	$CONH_2$	$SOClF_2$	OEt	
14-8	Oxadiazolin-3-yl	SCF_3	OH	
15-8	Coxazolin-2-yl	SCF_3	OH	
16-8	$CON=S(iPr)_2$	SCF_3	OH	
17-8	$CON=S(iPr)_2$	$SOCF_3$	OH	
18-8	$CON=S(iPr)_2$	SO_2CF_3	OH	
19-8	$CONH_2$	SCF_3	OMe	mp. 148-151
20-8				

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

表 6

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 CF_3 。

物理數據：熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -

NMR , ppm)

化合物編號	R_{202}	R_{203}	物理數據
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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

表 7

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

物理數據 : 熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -

NMR , ppm)

化 合 物 編 號	R_{202}	R_{204}	物 理 數 據
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 -吡咯啉	mp.101
7-10	SCF_3	OCO -嗎福啉	^{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 -卡啞基	mp.148
12-10	SCF_3	OCO -金剛基	mp.142
13-10	SCF_3	OCO -萊基	mp.103
14-10	SCF_3	OCH_2Ph	mp.73
15-10	SCF_3	OSO_2 -4-甲苯基	
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	$O-C(S)-NHEt$	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明 (21)

表 8

式 (I) 化合物其中 R_{211} 是 C_1 , X_1 是 $C - C_1$,
 R_{214} 是 H 且 R_{213} 是 CF_3 。

物理數據：熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -

NMR , ppm)

化 合 物 編 號	R_{201}	R_{202}	R_{204}	物 理 數 據
1-11	CN	4,5-二 氰 基 咪 唑 -2-基	OH	
2-11	CN	4,5-二 氰 基 咪 唑 -2-基	OE _t	
3-11	CH ₃	4,5-二 氰 基 咪 唑 -2-基	OH	
4-11	CH ₃	4,5-二 氰 基 咪 唑 -2-基	OE _t	1H :1.28,3H; 2.55,3H;4.08, 2H;7.77,2H;
5-11	CN	-CH=CCl ₂	OE _t	
6-11	CN	-CH ₂ CH=CH ₂	OA _l lyl	mp.62-66
7-11	CN	-CH=CBr ₂	OE _t	
8-11	CN	環 丙 基	OE _t	
9-11	CN	c-C ₆ H ₁₁	OE _t	
10-11	CN	NO ₂	OH	mp.107
11-11	CN	NO ₂	OE _t	
12-11	CN	-CC-Me	OE _t	
13-11	CN	-CC-SiMe ₃	OE _t	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

表 9

式 (I) 化合物其中 R_{201} 是 CN ; R_{202} 是 SO_2R_{203} ; R_{211} 是 Cl , R_{214} 及 R_{213} 形成 CF_2OCF_2 單元。

物理數據：熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -

NMR , ppm)

化合物編號	R_{202}	R_{204}	$X=CR_{212}$	物理數據
1-12	SCF_3	OH	CH	
2-12	SCF_3	OH	$C-Cl$	
3-12	SCF_3	OEt	$C-Cl$	
4-12	SO_2CF_3	OH	CH	
5-12	SO_2CF_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	$C-Cl$	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

表 1 0

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

物理數據 : 熔點 ($^{\circ}C$) 或 NMR (1H , ^{19}F -

NMR , ppm)

化合物編號	R_{202}	R_{204}	物理數據
1-13	SCF_3	OH	
2-13	$SO CF_3$	OH	
3-13	$SO_2 CF_3$	OH	
4-13	SCF_3	OMe	mp.101
5-13	$SO CF_3$	OMe	mp.104
6-13	$SO_2 CF_3$	OMe	mp.117
7-13	$SCCl_2 F$	OMe	mp.123
8-13	SCF_3	OEt	
9-13	$SO CF_3$	OEt	
10-13	$SO_2 CH_3$	OEt	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

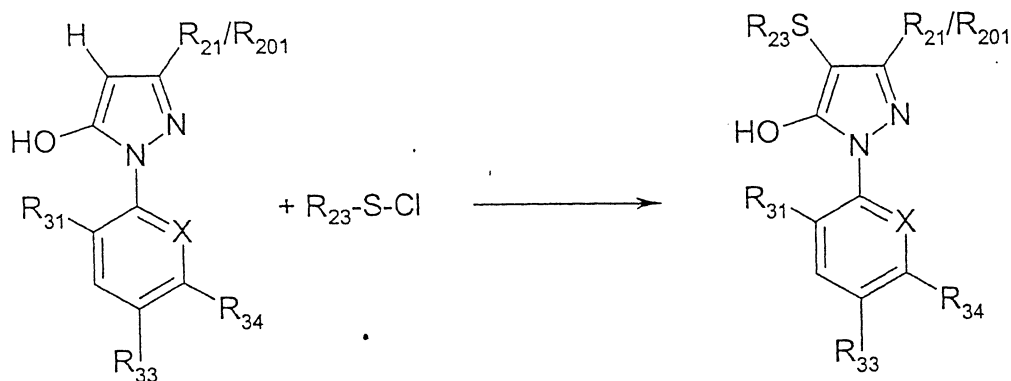
終

五、發明說明 (24)

合成方法

方法 1

其中 $R_{204} / R_{24} = OH$ 且 $R_{22} = SR_{23}$ 之式 (I) 及 (I I) 化合物可經由在有機溶劑中有或無鹼存在下使 5 - 羥基吡唑與硫基氯反應而合成 (見例如 EP - A - 295 117) :



方法 2

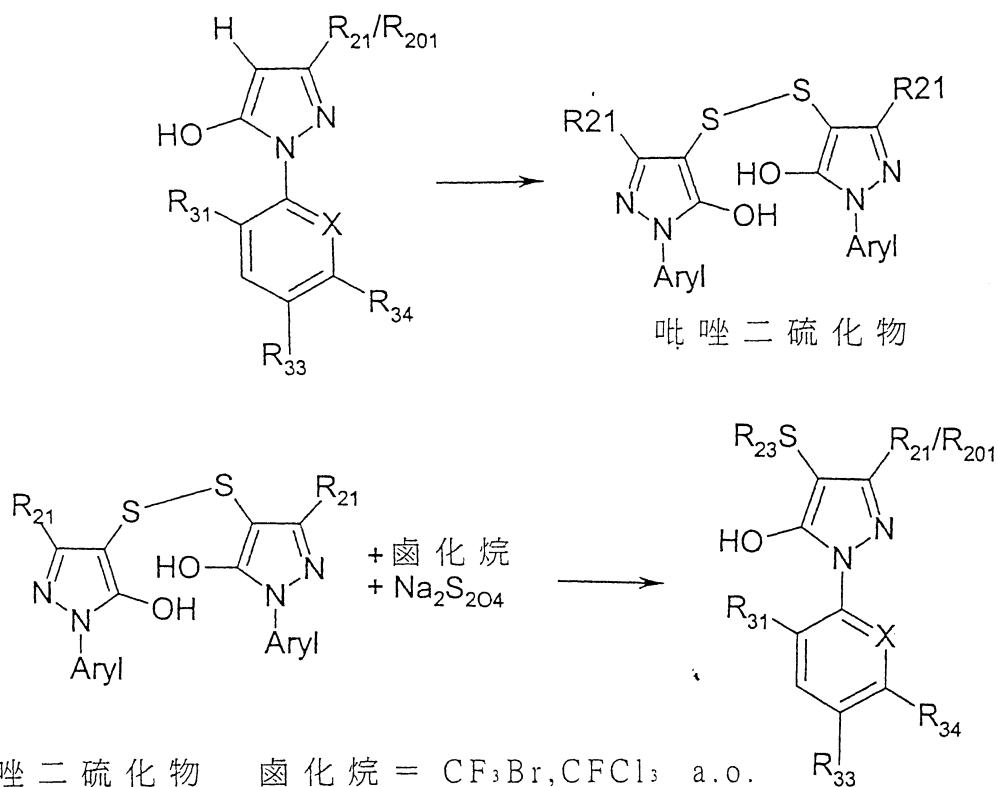
其中 $R_{204} / R_{24} = OH$ 且 $R_{22} = SR_{23}$ 之式 (I) 及 (I I) 化合物可經由使 5 - 羥基吡唑與二硫二氯反應而合成，所得的吡唑二硫化物可烷基化而得到 4 - 吡唑硫化物 (見例如 EP - A - 374 061 , EP 295 117 , C. Wakselman, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 , 1992 , 3371 - 3375) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (25)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

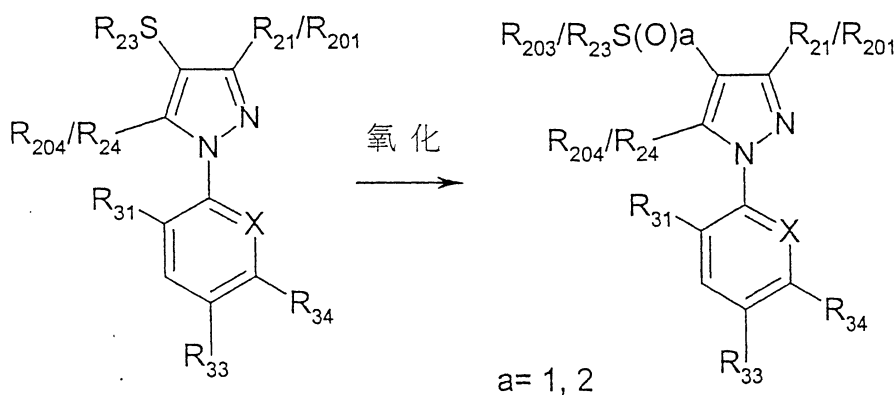
訂

終

方法 3

其中 $R_{204} / R_{24} = \text{OH}$ 且 $R_{22} = \text{S}(\text{O})R_{23}$ ($a = 1, 2$) 之式 (I) 及 (II) 化合物可經由使吡啶硫化物 $R_{22} = \text{S}R_{23}$ 與氧化劑例如過氧化合物 (羥基過氧化物、有機過氧化物例如過氧醋酸)、鹵基衍生物 (例如過碘酸鹽) 及其他反應而合成, 得到亞碸 $R_{22} = \text{SOR}_{23}$ 及碸 $R_{22} = \text{SO}_2R_{23}$ (見例如 EP - A - 295 117) :

五、發明說明 (26)

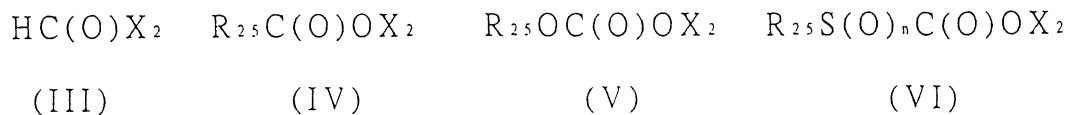


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

在本發明之另一方面，其中 R_{24} 是 $HC(O)O-$ 、 $R_{25}C(O)O-$ 、 $R_{25}OC(O)O-$ 、或 $R_{25}S(O)_nC(O)O$ 且 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{33} 、 X 及 n 相同於上述定義之式 (I I) 化合物通常可經由使其中 R_{24} 是 OH 且 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{33} 、 X 及 n 相同於上述定義之式 (I I) 化合物分別與其中 X_2 是釋離基例如鹵素原子或乙醯基之式 (I I I)、(I V)、(V)、及 (V I) 化合物反應而製備：



其中 R_{24} 是 OH 且 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{31} 、 R_{33} 、 X 及 n 相同於上述定義之式 (I I) 化合物可經由此項技藝中一般已知的方法或經由國際專利申請案 $WO\ 94/21606$ 、 $WO\ 97/07102$ 、 $WO\ 98/24767$ 、 $WO\ 98/28277$ 、 $WO\ 98/$

五、發明說明 (27)

2 8 7 2 8 及 W O 9 8 / 2 8 2 7 9 、 歐 洲 專 利 申 請 案 3 8 5 8 0 9 及 美 國 專 利 5 2 3 2 9 4 0 、 5 0 4 7 5 5 0 揭 示 之 方 法 或 從 事 此 項 技 藝 者 已 知 的 其 他 方 法 製 備 。

本發明也關於一種組成物，其含可有效殺寄生蟲且實質上不會催吐量之式 (I) 化合物或其鹽類及可接受的載劑，用於此化合物之可接受的載劑是從事防治動物的害蟲者所普遍已知，特別是家庭動物，最宜是狗或貓。

用於本發明之組成物一般可含從約 0 . 0 0 1 至 9 5 % 之式 (I) 化合物或其鹽類，組成物之其他部份至多 1 0 0 % 含載劑以及一般性的各種添加劑，在本說明書及附隨的申請專利範圍中，百分比係指重量。

稀釋的液體調製物通常含從約 0 . 0 0 1 至約 3 % 之式 (I) 化合物或其鹽類，較宜從約 0 . 1 至 0 . 5 % ，固體調製物通常含從約 0 . 1 至約 8 % 之式 (I) 化合物或其鹽類，較宜從約 0 . 5 至 1 . 5 % ，供口服用藥之組成物含一或多種通式 (I) 化合物或其鹽類，以及獸醫學上可接受的載劑或包衣且包括例如片劑、丸劑、膠囊劑、膠體、獸用頓服藥、加藥的飼料、加藥的飲用水、加藥的飲食補給品、緩慢釋放的大丸劑或用於保持在胃腸道內的其他緩慢釋放的裝置，任何這些可摻混包含在微膠囊內或包覆不耐酸或不耐鹼或其他藥學上可接受的食用塗料之活性成份，也可使用含本發明化合物之飼料預混合物或濃縮物用於製備加藥的飼料、飲用水或其他物料供動物消耗，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (28)

在一個非常較佳的具體實施例中，此組成物是在正餐後用藥，較宜在從用餐後至用餐後的 2 小時內，在一個非常較佳的具體實施例中，提供一種產品其很容易被動物咀嚼且當產品經由手提供至動物時，該產品通常不會被人污染，通式 (I) 化合物或其鹽類可在用餐前、用餐中或用餐後用藥，通式 (I) 化合物或其鹽類可與載劑及 / 或食物混合。

根據本發明，式 (I) 化合物或其鹽類是口服用藥至動物，其給藥劑量範圍通常是每公斤動物體重從 0 . 1 至 5 0 0 毫克 / 公斤之式 (I) 化合物或其鹽類 (毫克 / 公斤) ，較宜從 1 至 1 0 0 毫克 / 公斤，更宜從 1 至 5 0 毫克 / 公斤，又更宜從 2 至 2 5 毫克 / 公斤，最宜從 3 至 1 5 毫克 / 公斤，根據本發明，動物之治療頻率，經由式 (I) 化合物或其鹽類治療的家庭動物通常較宜是從約每週一次至約每年一次，較宜是從約每兩週一次至約六個月一次，更宜是從約每兩週一次至約三個月一次，且最宜是從約每兩週一次至約六週一次，通常被治療的動物是家庭動物，較宜是家庭伴隨動物，更宜被治療的動物是狗及 / 或貓。

據此，在一個較佳的具體實施例中，提供一種用於防治貓體內或體表面上之寄生蟲的方法，其包括將有效殺寄生蟲且實質上不會引起催吐量式 (I) 之 1 - 芳基吡唑口服用藥至貓。

在另一個較佳的具體實施例中，提供一種用於防治狗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)

體內或體表面上之寄生蟲的方法，其包括將有效殺寄生蟲且實質上不會引起催吐量式 (I) 之 1 - 芳基吡唑口服用藥至狗。

本發明也關於一種組成物，其含可有效殺寄生蟲量之式 (I I) 化合物或其鹽類及可接受的載劑，用於此化合物之可接受的載劑是從事防治動物的害蟲者所普遍已知，特別是家庭動物，最宜是狗或貓。

在本發明之另一方面，式 (I I) 化合物或其鹽類可在獸醫學或家畜管理或維持公共衛生之領域中用於防治節肢動物、蠕蟲或原生動物寄生在脊椎動物之體內或體表面，尤其是溫血脊椎動物，例如家庭動物，例如牛、羊、山羊、馬、豬、家禽、狗或貓。

不經腸道、口服或局部使用組成物其中活性成份顯示立即及／或長時間持續作用對抗節肢動物、蠕蟲或原生動物，用藥至感染或暴露至節肢動物、蠕蟲或原生動物之動物時，此化合物可經由例如摻混在飼料或合適的口服可消化的藥劑調製物、食用的餌、鹽砥、飲食補給品、倒在表面之調製物、噴劑、浴劑、浸劑、淋浴劑、沖洗劑、撲粉劑、油劑、洗髮劑、乳劑、蠟塗劑或家畜本身治療系統。

供局部使用至動物、木材、儲存產品或家庭用品之固體或液體調製物通常含從約 0 . 0 0 0 0 5 % 至約 9 0 % ，更特別從約 0 . 0 0 1 % 至約 1 0 重量 % 之一或多種式 (I I) 化合物或其獸醫學上可接受的鹽類，口服或不經腸道用藥至動物，包括經皮之固體或液體組成物，通常含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

從約 0 . 1 % 至約 9 0 重量 % 之一或多種式 (I I) 化合物或其獸醫學上可接受的鹽類。

加藥的飼料通常含從約 0 . 0 0 1 % 至約 3 重量 % 之一或多種式 (I I) 化合物或其獸醫學上可接受的鹽類，用於與飼料混合之濃縮物或補充品通常含從約 5 % 至約 9 0 重量 %，較宜從約 5 % 至約 5 0 重量 % 之一或多種式 (I I) 化合物或其獸醫學上可接受的鹽類，無機鹽砥通常含從約 0 . 1 % 至約 1 0 重量 % 之一或多種式 (I I) 化合物或其獸醫學上可接受的鹽類，應用至家畜、物品、房舍或戶外區域之撲粉劑或液體組成物可含從約 0 . 0 0 0 1 % 至約 1 5 重量 %，更尤其是從約 0 . 0 0 5 % 至約 2 . 0 重量 % 之一或多種式 (I I) 化合物或其獸醫學上可接受的鹽類，在經處理水中的合適濃度是介於約 0 . 0 0 0 1 及約 2 0 p p m，更特別是約 0 . 0 0 1 p p m 至約 5 . 0 p p m 之一或多種式 (I I) 化合物或其獸醫學上可接受的鹽類，且在合適的暴露次數下可醫療性地用在魚類飼養，食用餌可含從約 0 . 0 1 % 至約 5 重量 %，較宜是從約 0 . 0 1 % 至約 1 . 0 重量 % 之一或多種式 (I I) 化合物或其獸醫學上可接受的鹽類。

當不經腸道、口服或經皮或以其他方式用藥至脊椎動物時，式 (I I) 化合物或其獸醫學上可接受的鹽類之給藥劑量，將決定於脊椎動物之物種、年齡、或健康及其實際或潛在感染節肢動物、蠕蟲或原生動物之本質及程度，單

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

一劑量是每公斤體重之動物約 0 . 1 至約 5 0 0 , 較宜是從 0 . 1 至約 1 0 0 毫克, 更宜約 2 . 0 至約 2 0 . 0 毫克, 或每公斤體重之動物每天的劑量是約 0 . 0 1 至約 2 0 . 0 , 較宜是約 0 . 1 至約 5 . 0 毫克, 通常合適經由口服或不經腸道用藥供長期治療, 經由使用長時間釋放調製物或裝置, 數月所需的每日劑量可以混合並在單次情形下用藥至動物。

本發明化合物最適宜與其他可有效殺寄生蟲的物質用藥, 例如內用殺寄生蟲、及 / 或外用殺寄生蟲及 / 或內外用殺寄生蟲, 例如此化合物包含巨環內酯例如阿維菌素或或米貝菌素 (milbemycin) 例如伊維菌素; 噻啞啉 (通常以噻啞啉巴莫鹽用藥) 或昆蟲生長控制劑例如露芬隆或滅梭普尼 (methoprene) 。

在本說明書及申請專利範圍中的名詞 " 寄生蟲 " 係指溫血動物之內寄生蟲及外寄生蟲, 尤其是外寄生蟲, 本發明方法較宜防治蚤及 / 或扁蝨。

可經由本發明方法防治之不同宿主動物之特定寄生蟲實例包括節肢動物例如:

蟎: 中氣門亞目例如中氣門亞目蟎例如雞蟎、雞皮刺蟎; 癢或斑點蟎例如疥蟎科例如 *Sarcoptes scabiei*; 疥癬蟎例如蚤蟎科包括牛癢蟎及牛蚤蟎; 恙蟎例如恙蟎科例如北美恙蟎、*alfreddugesi* 恙蟎;

扁蝨: 例如軟體扁蝨包括軟蜱科例如銳緣蜱及鈍緣蜱; 硬體扁蝨包括硬蜱科例如血紅扇頭蜱、及牛蜱;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

蝨：吸蝨例如 *Menopon* spp . 及 *Bovicola* spp . ；咬蝨例如 *Haematopinus* spp . 、 *Linognathus* spp . 及 *Solenopotes* spp . ；

蚤：例如櫛頭蚤科例如狗蚤（狗櫛頭蚤）及貓蚤（貓櫛頭蚤）； *Xenopsylla* spp . 例如東方鼠蚤 [*Xenopsylla cheopis*] ；及 *Pulex* spp . 例如人蚤 [*Pulex irritans*] ；

蟲（ true bugs ）：例如臭蟲科或包括常見的床虱科（臭蟲）；

吸血獵蝱科包括吸血獵蝱蚤（ triatomid bugs ）也稱為吻蚤（ kissing bugs ）；例如 *Rhodnius prolixus* 及吸血獵蝱科；

吸血成蠅：（例如騷擾角蠅 [*Haematobia irritans*] 、 虻 [*Tabanus* spp .] 、 廢螫蠅 [*Stomoxys calcitrans*] 、 黑蠅 [*Simulium* spp .] 、 鹿蠅 [*Chrysops* spp .] 、 虱蠅 [*Melophagus ovinus*] 、 刺蠅 [*Glossina* spp .] 、 蚊子 [*Culex* spp . , *Anopheles* spp . , 及 *Aedes* spp .] ）；及

寄生的蠅蛆：（例如狂蠅 [*Oestrus ovis* 及 *Cuterebra* spp .] ） 、 麗蠅 [*Phaenicia* spp .] 、 螺旋蠅 [*Cochliomyia hominivorax*] 、 牛皮蠅 [*Hypoderma* spp .] 、 fleeceworm 。

本發明也提供上述定義之式（ I ）化合物或其鹽類作為醫療藥劑之用途，較宜用於動物，更宜是用於家庭動物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (33)

此獸醫用的組成物可以是無菌或不是無菌，其可為液體（例如水溶液）或固體（例如乾燥的）組成物，尤其是冷凍乾燥的組成物，其經由加入水或其他液體，可製備成口服的有效溶液。

本發明也提供上述定義之式（I）化合物或其鹽類用於製造獸醫用的組成物用於防治動物體內或體表面上之寄生蟲之用途。

在本發明之其他具體實施例中，提供式（I）化合物或其鹽類在不會造成動物催吐下用於防治動物體內或體表面上之寄生蟲之用途。

較宜是口服用藥此化合物之動物之用途，其較宜是家庭動物，非常較宜是貓或狗。

在本發明之其他具體實施例中，提供式（I）化合物或其鹽類製造實質上不會催吐的組成物用於防治動物體內或體表面上之寄生蟲之用途，較宜是用於口服用藥。

本發明也關於清潔健康動物之方法，其包括將上述定義之式（I）化合物或其鹽類應用至動物。

清潔動物之方法不是醫療動物身體本身之治療方法，因為

（a）動物是健康且度需要實質上的治療來矯正健康缺陷；

（b）動物之清潔不是由獸醫人員進行，而是由對清潔動物有興趣的人；且

（c）此清潔之目的是防止對人類或環境之不悅的情

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (34)

形，其中人類的住所以及該人類不會被動物攜帶的節肢動物感染。

“載劑”係指有機或無機物料，其可為天然或合成，且其係與此化合物相關並促進其應用至動物，此載劑因此通常是惰性且必須在殺節肢動物上可被接受，此載劑可為固體（例如黏土、矽酸鹽、二氧化矽、樹脂、蠟）或液體（例如水、醇類、酮類、油溶劑、極性非質子溶劑），油溶劑之實例是玉米油，極性非質子溶劑之實例是二甲亞碸。

本發明化合物也具有防治植物的節肢動物或線蟲之用途，此活性化合物通常應用至地點其中節肢動物或線蟲感染是在每公頃處理地點約 0 . 0 0 5 公斤至約 2 5 公斤活性化合物下防治，較宜是 0 . 0 2 至 2 公斤／公頃，在理想情形下，決定於防治的害蟲，較低的使用率可提供適當的保護，另一方面，負面的氣候情形、害蟲之抵抗性及其他因素可能需要在較高的比例下使用此活性成份，用於葉子時，可以使用 0 . 0 1 至 1 公斤／公頃之比例。

當害蟲是土生時，含活性化合物之調製物是在任何慣用的方式下均勻分佈在處理區域，如果需要時，應用時通常可施加至田地或穀物生長區域或靠近需保護以防治攻擊之種子或植物，可經由用水噴灑在區域或保留至天然降雨作用而將活性成份洗入土壤內，在使用期間或使用後，如果需要時可機械性地將調製物分佈至土壤內，例如經由犁耕或耙地。

可在種植前、種植時、種植後但在發芽前或發芽後使

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (35)

用。

此化合物可在固體或液體組成物下施加至土壤主要防治居住在其中的線蟲，但是也可施加至葉子主要防治攻擊植物空中部份之線蟲（例如上述 *aphelenchoides* spp. 及 *ditylenchus* spp. ）。

本發明化合物可用於防治吃食植物遠離使用點的部份之害蟲，例如將本發明化合物應用至根部可殺死吃食葉子的害蟲，此外本化合物可減低藉由抗養植或排斥效應對植物之攻擊。

本發明化合物特別可用於保護田地、牧場、耕地、溫室、果園及葡萄園、或裝飾品及栽植或森林樹木，例如穀類（例如玉米、小麥、稻米、高粱）、棉花、煙草、蔬菜及沙拉菜（例如豆子、芥菜、黃瓜、萵苣、洋蔥、番茄及辣椒）、農作物（例如馬鈴薯、甜菜、花生、大豆、油菜）、甘蔗、草原及牧場（例如玉米、高粱、苜蓿）、栽植（例如茶、咖啡、可可、香蕉、油棕、椰子、橡膠、香料）、果園及小樹林（例如核果及種子水果、柑橘、奇異果、萼梨、芒果、橄欖及胡桃）、葡萄園、裝飾植物、在溫室及花園及公園之花及灌木、森林、栽植及苗圃中的森林樹木（落葉及長綠樹）。

其也可用於保護木材（站立、倒下、轉化、儲存或結構的木材）防止受到鋸蠅（例如樹蜂）或甲蟲（例如棘脛小蠹、長小蠹、粉蠹、長蠹、天牛、竊蠹）、或白蟻例如散白蟻、雜白蟻、家白蟻之攻擊。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

其可應用在保護儲存的產品例如穀類、水果、核果、香料及煙草，不論是完整、經研磨或粉碎的產品，防止受到蛾、甲蟲及小蝨的攻擊，也可保護儲存的動物產品例如皮、毛、天然或轉化形式之羊毛及皮革（例如地毯或織物）防止受到蛾及甲蟲的攻擊；以及保護儲存的肉及魚防止受到甲蟲、小蝨及蠅的攻擊。

此申請案申請優先權之在美國臨時申請案 6 0 / 1 6 8 6 5 8 中的揭示併於本文供參考。

本發明經由下列實例進一步說明但是不作為其限制。

實例及製備

實例 1

製備 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基亞磺基 - 5 - 羥基吡啶

在 1 5 克 (3 5 . 5 毫莫耳) 的 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基硫基 - 5 - 羥基吡啶在 1 2 5 毫升二氯甲烷在室溫下的溶液中加入間氯過苯甲酸 (8 . 7 6 克 , 7 0 % , 3 5 . 5 毫莫耳) 在 3 7 5 毫升二氯甲烷之溶液，將所得的溶液在室溫下攪拌 1 7 小時，然後將其濃縮並用醋酸乙酯及庚烷 (1 : 2) 研磨，過濾後得到固體，將此固體溶解在醋酸乙酯並與飽和的碳酸氫鈉溶液攪拌，將液層分離並將水層用醋酸乙酯萃取三次，將合併的有機層乾燥 (硫酸鎂) 並濃縮，經由矽膠管層析純化，得到所要產物之固體 (5 . 7 克，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (37)

1 3 . 0 1 莫耳 , 3 7 %) , 熔點 1 8 5 - 1 8 7 °C .

實例 2

製備 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基磺基 - 5 - 羥基吡啶

在 2 克 (4 . 7 4 毫莫耳) 的 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基磺基 - 5 - 羥基吡啶在 1 , 2 - 二氯乙烷在室溫下的溶液中加入 1 . 8 3 毫升 (9 . 5 2 毫莫耳 , 3 5 % 在醋酸中) 的過醋酸 , 將所得的溶液在 6 0 °C 下加熱 9 小時 , 然後冷卻並濃縮後得到 2 . 0 5 克殘留物 , 用梯度溶劑混合物 (庚烷 / 醋酸乙酯) 流洗經由矽膠管層析純化 , 得到所要產物之油 (1 . 0 8 克 , 2 . 3 8 毫莫耳 , 5 0 . 2 % 產量) , H P L C 純度是 9 8 % , F - N M R , - 6 0 . 9 9 9 p p m (A R - C F ₃) , - 7 9 . 8 9 3 p p m (S O ₂ C F ₃) , H - N M R , 8 . 1 8 p p m (s , 2 H) .

實例 3

製備 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 磺胺基 - 4 - 三氟甲基磺基 - 5 - 羥基吡啶

將 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基磺基 - 5 - 羥基吡啶 (3 . 0 克 , 7 . 1 3 毫莫耳) 及濃硫酸 (3 毫升) 之混合物在 1 0 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)

℃ 下加熱 3 小時，使反應混合物冷卻並倒入冰－水中，經由過濾收集固體並用水清洗，真空乾燥後得到固體（2.88 克，6.56 毫莫耳，92% 產量），HPLC 純度是 98%，熔點 197－198℃。

實例 4

製備 1－(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-硫醯胺基-4-三氟甲基硫基-5-羥基吡唑

將 1－(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-硫醯胺基-4-三氟甲基硫基-5-羥基吡唑（1 克，2.28 毫莫耳）及 Lawesson 氏試劑（0.49 克，1.21 毫莫耳）在甲苯之混合物在迴流下加熱 4 小時，此時反應混合物轉化成溶液，使此溶液冷卻，濃縮，並經由層析純化後得到固體（0.283 克，0.623 毫莫耳，27.3% 產量），HPLC 純度是 96%，熔點 150－151℃（分解）。

實例 5

製備 1－(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-羧基-4-三氟甲基硫基-5-羥基吡唑

在 1－(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-3-羧基-4-三氟甲基硫基-5-羥基吡唑（3.0 克，7.11 毫莫耳）在 15 毫升甲醇在室溫下的溶液中加入羥基胺鹽酸鹽（0.59 克，8.53 毫莫耳）及三乙胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

總

五、發明說明 (39)

(0 . 9 4 克 , 9 . 2 4 毫莫耳) , 將所得的混合物在室溫下攪拌總共 4 8 小時並逐滴加入羥基胺鹽酸鹽 (

1 . 1 8 克 , 1 7 . 0 6 毫莫耳) 及三乙胺 (1 . 8 8 克 , 1 8 . 5 毫莫耳) , 將所得的反應混合物濃縮並溶解在醋酸乙酯 , 將有機層用飽和的氯化銨、水清洗 , 乾燥 (硫酸鈉) , 濃縮後得到棕色油其放置後固化 , 熔點 1 8 4 °C 。

實例 6

製備 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基硫基 - 5 - 三甲基乙醯氧基吡唑

在 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基硫基 - 5 - 羥基吡唑 (7 . 0 0 克 , 1 6 . 6 毫莫耳) 及吡啶 (4 . 9 1 克 , 6 2 . 1 毫莫耳) 在 1 , 2 - 二氯乙烷在室溫下的溶液中逐滴加入三甲基乙醯氧 (4 . 3 7 克 , 3 6 . 2 毫莫耳) , 使用冰浴維持反應溫度 , 在室溫下經 2 0 小時後 , 將有機層用 KHSO_4 水溶液清洗五次直到水溶液在 $\text{pH} 1$, 然後將有機層乾燥 (MgSO_4) 並濃縮後得到固體殘留物 , 固體殘留物經矽膠管層析純化 , 用戊烷研磨後 , 得到所要產物之灰色固體 (2 . 4 0 3 克 , 2 8 . 6 % 產量 , HPLC 純度是 9 7 . 0 %) , 熔點 8 2 - 8 3 °C 。

實例 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (40)

製備 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 氯二氟甲基硫基 - 5 - 羥基吡啶

在 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 5 - 羥基吡啶 (12 . 0 克 , 37 . 3 毫莫耳) 及吡啶 (3 . 25 克 , 41 . 0 毫莫耳) 在二氯甲烷在 - 50 至 - 60 °C 下的溶液中加入氯二氟甲硫基氯 (8 . 1 克 , 46 . 6 毫莫耳) , 使所得的溶液緩慢溫熱至室溫 , 經 20 小時後 , 將有機層用水清洗五次 , 然後用鹽水清洗並乾燥 (Na₂SO₄) 後得到油 , 將油層析純化 , 總共得到 11 . 6 克 (26 . 4 毫莫耳 , 71 % 產量) 之所要產物 , HPLC 純度是 97 % , F - NMR , - 30 . 05 ppm (CClF₂) , - 63 . 80 ppm (ArCF₃) 。

生物實例

化合物 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基硫基 - 5 - 羥基吡啶、1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基亞磺基 - 5 - 羥基吡啶及 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基磺基 - 5 - 羥基吡啶在二甲亞砷及玉米油之 1 : 1 體積 / 體積溶液中調製成 30 毫克 / 毫升之調製物 , 使用此調製物 , 在 10 毫克化合物每公斤 (毫克 / 公斤) 狗體重及 20 毫克 / 公斤貓之比例下處理混種的狗及貓 , 動物在處理前禁食

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (41)

至少 8 小時，處理前立即餵食一半的每日配額食物，處理後立即使其獲得剩餘的每日配額食物。

全部的狗在用藥前一天感染貓蚤（貓櫛頭蚤）及扁蝨（血紅扇頭蜱），貓只感染蚤，用藥化合物後 1 天進行計數最初的蚤及扁蝨數，狗處理經 7、14、21 及 28 天後再度感染扁蝨且狗及貓處理經 8、15、22 及 29 天後再度感染蚤，在處理經 1、9、16、23 及 30 天後，在經處理的狗及貓中測定蚤及扁蝨之防治相對於接受含二甲亞碲及玉米油之 1：1 體積／體積溶液安慰劑之感染的狗及貓，爲了測定化合物之效應，從動物梳理節肢動物並計數，對於許多上述化合物在任何三個評比區域都可得到滿意的結果，從 8 至 30 天的範圍期間無任何明顯的副作用：防治狗身上的蚤、防治狗身上的扁蝨、及防治貓身上的蚤，其爲：1 - (2, 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基硫基 - 5 - 三甲基乙醯氧基吡啶 3 - 10、1 - (2, 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基硫基 - 5 - 乙氧基吡啶 3 - 1、1 - (2, 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 氯二氟甲基硫基 - 5 - 羥基吡啶 1 - 9、1 - (2, 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基硫基 - 5 - 羥基吡啶 1 - 1、1 - (2, 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基磺醯基 - 5 - 羥基吡啶 1 - 5、1 - (2, 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基亞磺醯基 - 5 - 羥

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (42)

基吡啶 1 - 3 、 1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 - 4 - 三氟甲基磺醯基 - 5 - N , N - 二甲胺基甲醯氧基吡啶 1 9 - 1 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱： 用於防治動物體內或體表面上之節肢動物的芳基吡唑類)

一種用於防治動物體內或體表面上之寄生蟲的方法，其包括將有效殺寄生蟲且實質上不會引起催吐之 1 - 芳基吡唑用藥至動物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

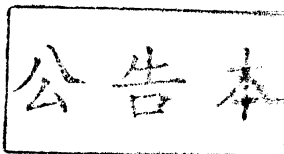
裝

訂

英文發明摘要(發明之名稱： Control of Arthropods in Animals)

A method of controlling parasites in or on an animal comprising administering to the animal a parasitically effective, substantially non-emetic 1-arylpyrazole.

96. 8. 20

A4
C4

申請日期	89 年 12 月 2 日
案 號	89125709
類 別	CO7D 23/16, 413/04 A01N 43/56, A61K 31/4152

(以上各欄由本局填註)

民國 96 年 8 月修正

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	用於防治動物體內或體表面上之節肢動物的芳基吡唑類
	英 文	Control of arthropods in animals
二、發明 創作人	姓 名	(1) 史考特 胡伯 Huber, Scot Kevin (2) 周德威 Chou, David Teh-Wei (3) 史坦佛 斯奇奈特 Schnatterer, Stefan
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 德國
	住、居所	(1) 美國北卡羅來納州勞利布蘭伯林大道六一〇四號 6104 Bramblewood Drive, Raleigh, NC 27612, USA (2) 美國北卡羅來納州勞利利奇地大道五一二〇號 5120 Richland Drive, Raleigh, NC 27612, USA (3) 德國赫特史漢史契林十號 Schillerring 10, 65795 Hattersheim, Germany
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	(1) 瑪利歐有限公司 Merial Limited
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國喬治亞州杜魯司衛星大道三二三九號 3239 Satellite Blvd., Duluth, Georgia 30096, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 荷瑞斯 奈爾 Nalle, Horace D.

裝

訂

線

96. 8. 20

申請日期	89 年 12 月 2 日
案 號	89125709
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

民國 96 年 8 月修正

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 罕利克斯 貝斯堤安 Bastiaans, Henricus Maria Martinus
	國 籍	(4) 荷蘭 (4) 美國北卡羅來納州勞利新世界昂扣一一〇號 110, New World Uncle, Raleigh, NC 27615, USA
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

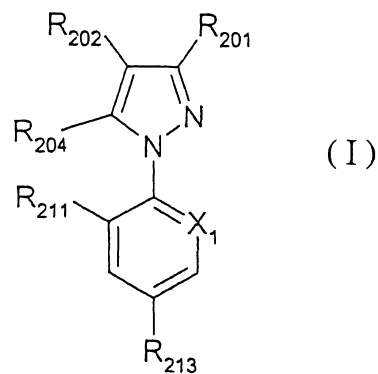
六、申請專利範圍

附件 2A： 第 89125709 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 96 年 8 月 22 日修正

1. 一種用於製備具殺寄生蟲活性、本質上不會引起嘔吐且口服投服之藥學組成物以防制動物體內或體表面上之寄生蟲之式 (I) 化合物：



其中

R_{201} 係 CN ， C_{1-4} 烷基， $-CONH_2$ ， $-CSNH_2$ ， $-CN(OH)NH_2$ 或 $-CO(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；

R_{202} 係 $S(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ， SCF_3 ， $SOCF_3$ ，

SO_2CF_3 ， $SC(\text{鹵素})_3$ ， $SOC(\text{鹵素})_3$ ，

$SO_2C(\text{鹵素})_3$ ， C_{2-4} 烯基， NO_2 或二氰基咪唑基；

R_{204} 係 $-OCON(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

R_{211} 係鹵素；

R_{213} 係 CF_3 ， SF_5 或 OCF_3 ；及

X_1 係 $C-C1$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

2 . 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其為
1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 -
4 - 三氟甲基亞磺醯基 - 5 - 羥基吡唑。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其為
1 - (2 , 6 - 二氯 - 4 - 三氟甲基苯基) - 3 - 氰基 -
4 - 三氟甲基磺醯基 - 5 - 羥基吡唑。

4 . 一種用於防制動物體內或體表面上之寄生蟲之藥
學組成物，其包含殺寄生蟲有效量之申請專利範圍第 1 項
之式 (I) 化合物或其鹽及可接受之載劑。

5 . 如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，其係口服
投服。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂