



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104023720 B

(45)授权公告日 2016.10.26

(21)申请号 201280064377.2

(22)申请日 2012.11.16

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104023720 A

(43)申请公布日 2014.09.03

(30)优先权数据
61/560,969 2011.11.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.06.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/065462 2012.11.16

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/074892 EN 2013.05.23

(73)专利权人 梅里亚有限公司
地址 美国佐治亚

(72)发明人 C·Q·蒙

(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 11038

代理人 于巧玲

(51)Int.Cl.
A61K 31/415(2006.01)
A61K 31/4164(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 33/14(2006.01)

(56)对比文件
CN 1692108 A,2005.11.02,权利要求1-30.
Joseph B. Prullage et al..The
combined mode of action of fipronil and
amitraz on the motility of Phipicephalus
sanguineus.《Veterinary Parasitology》
.2011,第179卷302-310.

审查员 王芳菲

权利要求书1页 说明书58页

(54)发明名称

包含芳基吡啶和取代咪唑的组合物,其方法
和用途

(57)摘要

本发明涉及用于抗击动物中的寄生物的组
合物,包含1-芳基吡啶化合物和与之组合的取代
咪唑化合物。本发明也提供用于根除、防治和预
防动物中的寄生物侵袭的经改善的方法,包括将
本发明的组合物给药至有需要的动物。

1. 一种组合物,其包含1-芳基吡唑化合物氟虫腓,取代咪唑化合物2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茛-1-基)-1H-咪唑;至少一种兽医学上可接受的载体,和任选的结晶抑制剂。

2. 一种组合物,其包含1-芳基吡唑化合物氟虫腓,取代咪唑化合物2-(2,3-二氢-7-甲基-1H-茛-1-基)-1H-咪唑;至少一种兽医学上可接受的载体,和任选的结晶抑制剂。

3. 一种组合物,其包含1-芳基吡唑化合物氟虫腓,取代咪唑化合物2-(5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1H-咪唑;至少一种兽医学上可接受的载体,和任选的结晶抑制剂。

4. 权利要求1-3任一项的组合物,其中所述兽医学上可接受的载体包括丙酮,乙腈,苯醇,乙醇,异丙醇,己二酸二异丁基酯,己二酸二异丙基酯,丁基二甘醇,二丙二醇正丁基醚,乙二醇一乙基醚,乙二醇一甲基醚,二丙二醇一甲基醚,液态聚氧乙烯二醇类,丙二醇一甲基醚,丙二醇一乙基醚,2-吡咯烷酮,N-甲基吡咯烷酮,二甘醇一乙基醚,三乙酸甘油酯,乙酸丁酯,乙酸辛酯,碳酸亚丙酯,碳酸亚丁酯,二甲亚砜,二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺,或其任意组合。

5. 权利要求1-3任一项的组合物,其中所述兽医学上可接受的载体包含芳基醚,烷氧基苯化合物;脂族羧酸酯,芳族羧酸酯,脂族酮,环状酮,或其混合物。

6. 权利要求1-3任一项的组合物,其中所述兽医学上可接受的载体包含甲氧基苯,乙酸丁酯,乙酸苄酯,甲基异丁基酮,苯甲酸乙酯,苯甲酸苄酯,乙酸辛酯,或其混合物。

7. 权利要求1-3任一项的组合物,其中所述兽医学上可接受的载体包含具有2至30的介电常数的非质子溶剂。

8. 权利要求7的组合物,其中所述至少一种具有2至30的介电常数的非质子溶剂是C₁-C₁₀羧酸酯,羧酸苯基酯,羧酸苄基酯,苯甲酸C₁-C₄烷基酯,C₁-C₆饱和脂族酮,或其混合物。

9. 权利要求1-8任一项的组合物在制备药物中的应用,所述的药物用于处理或预防动物中寄生物侵染。

10. 权利要求9的应用,其中1-芳基吡唑化合物氟虫腓和取代咪唑化合物用于同时给予。

包含芳基吡唑和取代咪唑的组合物,其方法和用途

[0001] 援引加入

[0002] 任意前述申请和其中或在其申请过程期间引用的全部文献(“申请所引文献”)和申请所引文献引用的或参考的全部文献,和本文引用的或参考的全部文献(“本文所引文献”),和本文所引文献引用的或参考的全部文献,以及本文或通过援引并入本文的任意文献中提及的任意产品的任意生产商的指南、说明书、产品说明书和产品说明页,在此处通过援引并入本文并且可以用于本发明的实施中。

[0003] 本申请中引用或指定任意文献并非承认该文献是本发明的现有技术。

发明领域

[0004] 本发明提供兽医学组合物,包含1-芳基吡唑和与之组合的用于根除外源寄生物或内源寄生物的其他活性剂;这些组合物针对外源寄生物或内源寄生物用途,和用于预防或处理动物的寄生物侵袭的方法,包括将本发明的创造性组合物给予至动物。在一种实施方式中,该组合是展示改善的稳定性的具有取代咪唑的1-芳基吡唑,和用于处理或预防动物中的寄生物侵袭的试剂盒,其在单次使用的容器中包含至少一种1-芳基吡唑和至少一种取代咪唑。

[0005] 发明背景

[0006] 动物比如哺乳动物和鸟类常常易受寄生物侵袭/感染。这些寄生物可以是外源寄生物比如昆虫,和内源寄生物比如丝虫和其它蠕虫。驯养动物比如猫和狗常常受下述外源寄生物中的一种或多种所侵袭:

[0007] -蚤(栉首蚤属(*Ctenocephalides* spp.),比如猫栉首蚤(*Ctenocephalides felis*)等),

[0008] -蜱(扇头蜱属(*Rhipicephalus* spp.),硬蜱属(*Ixodes* spp.),革蜱属(*Dermacentor* spp.),花蜱属(*Amblyoma* spp.),等),

[0009] -螨(蠕形螨属(*Demodex* spp.),疥螨属(*Sarcoptes* spp.),耳螨属(*Otodectes* spp.),等),

[0010] -虱(嚼虱属(*Trichodectes* spp.),姬螯螨属(*Cheyletiella* spp.),*Lignonathus* spp.等),

[0011] -蚊(伊蚊属(*Aedes* spp.),库蚊属(*Culex* spp.),按蚊属(*Anopheles* spp.)等)和

[0012] -蝇(黑角蝇属(*Hematobia* spp.),家蝇属(*Musca* spp.),螫蝇属(*Stomoxys* spp.),皮蝇属(*Dematobia* spp.),*Coclyomia* spp.等)。

[0013] 蚤是特别的问题,原因是它们不仅不利地影响动物或人类的健康,还导致大量心理压力。此外,蚤也是动物的病原物比如狗绦虫(*Dipylidium caninum*)和人类中的病原物的媒介。

[0014] 类似地,蜱也危害动物或人类的身体和心理健康。然而,与蜱有关的最严重的问题是它们同时是人类和动物中的病原物的媒介。由蜱引起的主要疾病包括包柔螺旋体病(由伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)引起的Lyme病),巴贝西虫病(或者由巴贝虫属

(*Babesia* spp.)引起的梨浆虫病)和立克次体病(也称为Rocky Mountain斑点热)。蜱也释放导致宿主炎症或麻痹的毒素。有时候,这些毒素对宿主是致命的。

[0015] 此外,螨和虱是特别难以抗击的,原因是很少的活性物质作用于这些寄生物并且它们需要频繁的处理。

[0016] 类似地,家畜也易受寄生物侵袭。例如,牛受许多寄生虫影响。家畜中很流行的寄生物是牛蜱属(*Boophilus*)的蜱,特别是种类微小牛蜱(牛蜱)、*decoloratus*和具环牛蜱的那些。蜱,比如微小牛蜱(*Boophilus microplus*)特别难以防治,因为它们生活在家畜放牧的牧场中。牛和羊的其它重要寄生物列举如下:

[0017] -致蝇蛆病的蝇比如人肤蝇(*Dermatobia hominis*)(在巴西称为Berne)和嗜人锥蝇(*Cochlyomyia hominivorax*)(绿蝇);致绵羊蝇蛆病的蝇比如丝光绿蝇(*Lucilia sericata*)和铜绿蝇(*Lucilia cuprina*)(在澳大利亚、新西兰和南非称为blowfly strike)。这些是其幼虫构成动物寄生物的蝇;

[0018] -双翅蝇(*flies proper*),亦即成虫构成寄生物的那些,比如西方角蝇(*Haematobia irritans*)(角蝇);

[0019] -虱比如绵羊颚虱(*Linognathus vitulorum*),等;和

[0020] -螨比如人疥螨(*Sarcoptes scabiei*)和绵羊痒螨(*Psoroptes ovis*)。

[0021] 1-芳基吡唑作为一类化学品是本领域熟知的,并且该类的某些化合物已被发现具有对抗危害动物和植物的宽范围的病虫害和寄生物的有效活性。例如,1-芳基吡唑衍生物在本领域中已知预防、治疗或防治哺乳动物比如猫、狗和牛中的外寄生物侵袭。某些1-芳基吡唑及其针对病虫害的用途描述于US专利号4,963,575;5,122,530;5,232,940;5,236,938;5,246,255;5,547,974;5,567,429;5,576,429;5,608,077;5,714,191;5,814,652;5,885,607;5,567,429;5,817,688;5,885,607;5,916,618;5,922,885;5,994,386;6,001,384;6,010,710;6,057,355;6,069,157;6,083,519;6,090,751;6,096,329;6,124,339;6,180,798;6,335,357;6,350,771;6,372,774;6,395,906;6,413,542;6,685,954;和7,468,381,7,514,561,7,517,877,7,759,381和7,834,003。还参见EP 0 234 119,EP 0 295 117,EP 0 352 944,EP 0 500 209,EP 0 780 378,EP 0 846 686,和EP 0 948 485,其全部通过援引将其全部并入本文。

[0022] 这些专利中定义的化合物家族是极度活性的,并且这些化合物之一,5-氨基-3-氰基-1-(2,6-二氯-4-三氟甲基苯基)-4-三氟甲基亚磺酰基吡唑,或氟虫腓,特别有效地对抗病虫害包括蚤和蜱。

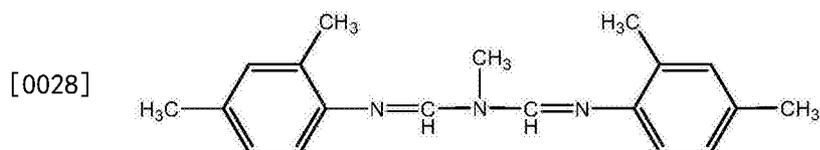
[0023] US7,759,381描述某些1-芳基吡唑化合物,其在吡唑环5位用烷基或C₁-C₄卤代烷基取代。还发现这些化合物特别有效地对抗蚤和蜱。

[0024] 据描述这些化合物具有对非常多的寄生物的活性,所述寄生物包括农业、公共卫生和兽医学各领域中的昆虫和螨类。这些文献的一般教导指出这些活性化合物可以由不同途径给予:口服、肠胃外、经皮和局部途径。局部给药尤其包含皮肤溶液(泼浇剂或点注剂),喷雾剂,灌服剂,盆浴剂,淋浴剂,喷射剂,粉剂,膏剂,香波,霜剂等。泼浇剂类型皮肤溶液可以经设计用于经皮给药。

[0025] 虽然某些芳基吡唑化合物对某些寄生物有效,但是仍然需要包含药学上可接受的载体中的1-芳基吡唑的新配制剂,其展示对寄生物的经改善的效力。

[0026] 本领域已知用于预防、治疗或防治内寄生物和外寄生物侵袭的其它化合物包括米尔倍霉素(milbemycin)或除虫菌素(ivermectin)衍生物,它们是含有16-元大环的天然或半合成的化合物。除虫菌素和米尔倍霉素系列化合物是有效的驱虫剂和抗寄生物剂,对抗宽范围的内寄生物和外寄生物。天然产品除虫菌素类(ivermectins)公开于Albers-Schonberg等人的U.S.专利4,310,519,而22,23-二氢-除虫菌素化合物公开于Chabala等人的U.S.专利4,199,569。除虫菌素类的一般讨论,包括它们在人类和动物中的用途讨论,参见“Ivermectin and Abamectin,”W.C.Campbell,ed.,Springer-Verlag,New York(1989)。天然米尔倍霉素类描述于Aoki等人的美国专利号3,950,360。

[0027] 又一家族的杀寄生物剂是甲脒,其包括但不限于双甲脒(MITABAN[®], Pfizer; POINT-GUARD[®], Intervet; PREVENTIC[®], Virbac; TAKTIC[®], Intervet),杀虫脒,丁甲虫脒(chloromebuform),伐虫脒和formparanate。双甲脒是被认为可用作杀螨剂和用于防治蜱的来自甲脒家族的熟知杀螨剂/杀昆虫剂。See Plumb's Veterinary Drug Handbook(Fifth Edition),ed.Donald C.Plumb,Blackwell Publishing,pg.34,(2005)。甲脒家族化合物的特点是特征的-N=CR-NR'-部分。双甲脒不同于甲脒家族的其它成员之处是分子中存在两个这种部分。双甲脒具有下述结构:



[0029] 与包含甲脒化合物包括双甲脒的组合物有关的一个问题是在某些条件下缺少长期稳定性。例如,已显示双甲脒在某些pH范围在水溶液中降解,描述于例如E.Corta, A.Bakkali,L.A.Berrueta,B.Gallo,F.Vicente,“Kinetics and Mechanism of Amitraz Hydrolysis in Aqueous Media by HPLC and GC-MS”,Talanta48(1999)189-199。某些双甲脒降解物进一步显示杀虫效力,比如描述于例如Osborne,M.P.,“Actions of Formamidines,Local Anesthetics,Octopamine和Related Compounds Upon the Electrical Activity of Neurohaemal Organs of the Stick Insect(Carausius morosus)and Sense Organs of Fly Larvae(Musca demstica,Calliphora erythrocephala)”,Pesticide Biochemistry and Physiology23,190-204(1985)。

[0030] 因此,尽管包括双甲脒的甲脒杀寄生物剂,具有用于处理和预防寄生物侵袭的显著效用,仍然存在与将双甲脒用作商用兽医学药物产品中的杀寄生物剂有关的数个问题。这些问题包括:(1)在某些pH值不充分的稳定性:虽然双甲脒在较高pH值是稳定的,在一般与生理学用途有关的pH范围(例如约5.0至约6.0的pH)双甲脒倾向于随时间水解;(2)双甲脒用于防治蚤是无效的;和(3)在与某些抗寄生物剂和某些载体的混合物中,包含双甲脒的组合物可以不提供足够长期的存放期。例如,在对于可以与之组合的其它抗寄生物剂最佳的某些溶剂系统中,含有双甲脒的组合物可能不具有充足的长期稳定性(存放期)。

[0031] 包含1-芳基-吡唑和甲脒化合物、例如氟虫脒和双甲脒的展示对外源寄生物的增效效力的组合物描述于Boeckh等人的U.S.专利号7,531,186;然而该组合物的某些实施方式,其中1-芳基吡唑和甲脒一起存在于某些载体中,可能不具有足够长的贮藏存放期。不充

足的长期存放期的一种可能原因是氟虫腓在约5.0至约6.0的pH稳定,而双甲脒在该pH范围将降解。

[0032] 有趣的是,一般称为取代咪唑的又一家族的化合物已显示具有适度的杀虫活性。该类化合物也已知于 α -1和 α -2肾上腺素能受体有活性。关于取代咪唑于 α -1A肾上腺素受体的部分激动剂活性参见例如Whitlock等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,18,(2008),2930-2934和Whitlock等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,19,(2009),3118-3121。

[0033] Dixon等人的U.S.专利号7,417,057及其分案U.S.专利号7,767,667公开包括咪唑衍生物的pesticidal杂环。'057和'667专利的杀虫药杂环展示在高浓度(300ppm24小时)对棉花蚜虫具有适度活性。

[0034] Chubb等人的U.S.专利号7,592,362及其分案U.S.专利号7,825,149公开几百种咪唑化合物,其据报告用作杀寄生物剂,但是该专利中就此并无数据展示。

[0035] Chubb等人的W02010/020896公开了 α 取代的2-苄基取代咪唑,1-芳基吡唑(例如氟虫腓),和任选的昆虫生长调节剂(例如,s-烯虫酯)的组合。所测试的体内配制剂展示某些效力:对猫栉首蚤(*C.felis*)(即猫蚤)直至第35天,而对蓖子硬蜱(*I.ricinus*)(也即蓖麻豆蜱)直至第28天。

[0036] Chubb等人的W02011/092604公开得米地曲(demiditraz),氟虫腓,酸调节剂,和任选的至少一种抗氧化剂的组合。

[0037] 尽管迄今完成的合成化合物以防治寄生物的工作,本领域仍然存在对增效活性的配制剂中的动物杀寄生物剂的配制剂、贮藏方法和给药方法的需要。

[0038] 本申请中引用或指定任意文献并非承认该文献是本发明的现有技术。

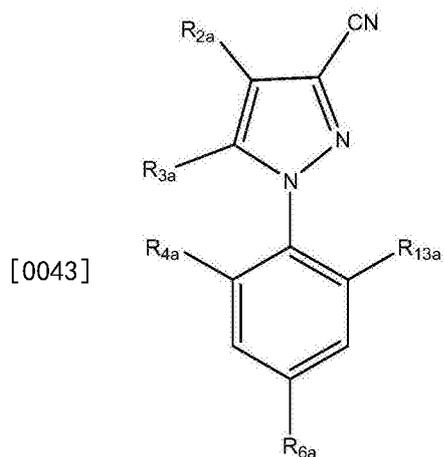
发明内容

[0039] 本发明提供组合物和配制剂,包含1-芳基吡唑化合物和与之组合的取代咪唑化合物,其配制剂和用途或兽医学用途,用于处理或预防动物(野生或驯养的)包括牲畜和伴侣动物比如猫、狗、马、鸡、绵羊、山羊、猪、火鸡和牛的寄生物侵袭,目的是从这些宿主除去这些动物一般遭遇的寄生物。

[0040] 本发明也提供用于处理或预防动物中的寄生物侵袭的方法,包括向动物给予有效量的1-芳基吡唑和与之组合的至少一种取代咪唑化合物。令人惊讶地,已发现本文描述的创造性组合物和配制剂,与本领域已知的组合物相比,在长期持续时间内展示优等稳定性和对有害寄生物的增效效力。尤其是,本发明令人惊讶地克服了与甲脒在溶液中的不稳定性有关的问题和与包含1-芳基吡唑和甲脒的溶液的不稳定性有关的问题。

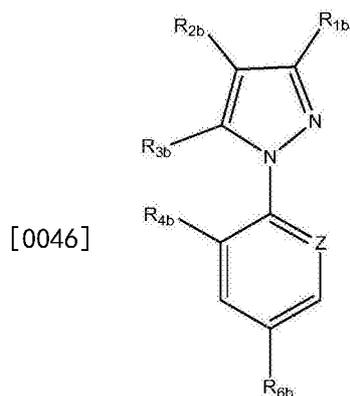
[0041] 本发明的组合物或配制剂包括点注(spot-on)剂,泼浇(pour-on)剂或喷雾配制剂,并且可以包括进一步的杀外寄生虫剂比如昆虫生长调节剂(IGR),除虫菌素(ivermectin)或米尔倍霉素(milbemycin)衍生物,杀螨剂,拟除虫菊酯杀昆虫剂,或驱虫剂比如苯并咪唑或咪唑并噻唑。

[0042] 本发明的一个方面提供组合物,包含至少一种式(IA)的1-芳基-5-烷基或1-芳基-5-卤代烷基吡唑化合物

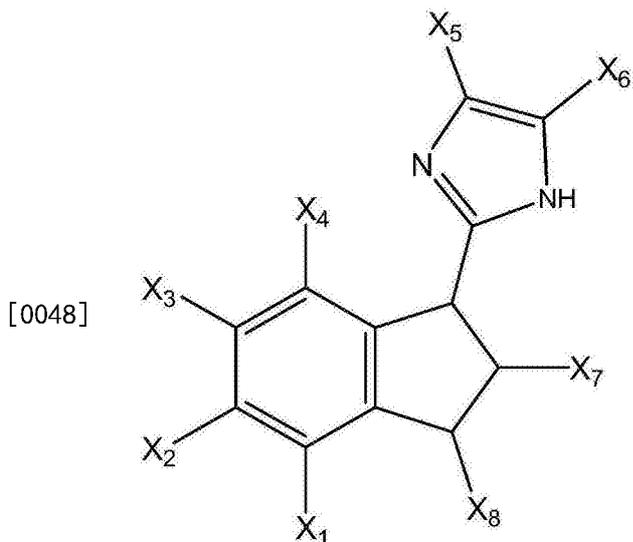
**(IA)**

[0044] 其中变量R_{2a}, R_{3a}, R_{4a}, R_{6a}和R_{13a}定义如下,和与之组合的此后定义的取代咪唑,兽医学上可接受的载体,和任选的至少一种结晶抑制剂。

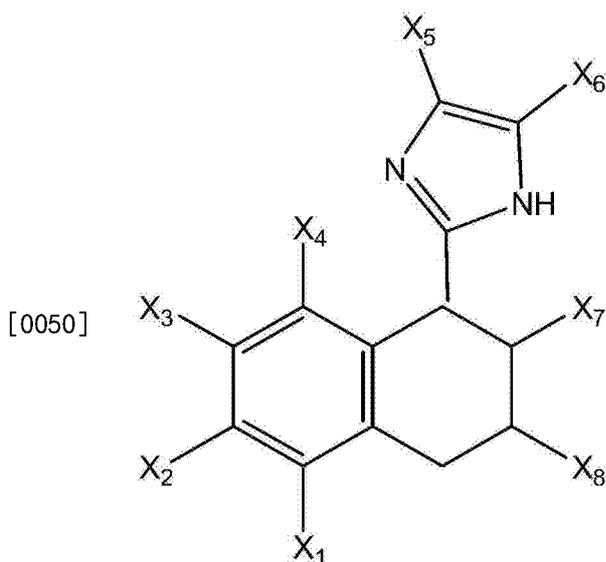
[0045] 在某些实施方式中,1-芳基吡唑化合物具有如下所示的式(1B),其中所述变量R_{2b}, R_{3b}, R_{4b}, R_{6b}和Z描述如下。

**(1B)**

[0047] 在另一其它实施方式中,本发明组合物中的取代咪唑化合物具有如下所示的式(II),其中变量X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇和X₈描述如下。

**(II)**

[0049] 在其它实施方式中,本发明组合物中的取代咪唑化合物具有如下所示的式(III),其中变量X₁,X₂,X₃,X₄,X₅,X₆,X₇和X₈描述如下。

**(III)**

[0051] 在某些实施方式中,本发明提供组合物和方法,包含在兽医学上可接受的载体中的至少一种1-芳基吡唑化合物和至少一种取代咪唑化合物。该方法和组合物使得具有对抗寄生物的优异活性的稳定增效组合物成为可能,该组合物包含1-芳基吡唑化合物和取代咪唑化合物。在某些实施方式中,1-芳基吡唑化合物是氟虫腓而取代咪唑化合物是1H-咪唑,2-(2,3-二氢-7-甲基-1H-茛-1-基)。在某些实施方式中,1-芳基吡唑化合物与在同一载体中的取代咪唑化合物同时给予。

[0052] 还提供在某些载体中的稳定的1-芳基吡唑和取代咪唑组合组合物。在某些实施方式中,载体包括药物或兽医学用途可接受的具有约2至约30的介电常数的溶剂。在其它实施方式中,载体包括非质子溶剂或极性非质子溶剂。在又一其它实施方式中,载体包括具有约2至约30的介电常数的非质子溶剂或极性非质子溶剂。

[0053] 本发明也提供用于处理或预防动物中寄生物侵染的试剂盒,其包含在共同的兽医学上可接受的载体中的至少一种1-芳基吡唑化合物和与之组合的至少一种取代咪唑化合物,和容器。

[0054] 因此,本发明目的并不在于在本发明中涵盖任意事先已知的产品、制备产品的过程或使用产品的方法,因此申请人保留权利并在此处公开对任意事先已知产品、过程或方法的放弃。还应注意,本发明不倾向在本发明范围内涵盖不符合USPTO(35U.S.C. §112,第一段)或EPO(EPC第83条)书面描述和实施要求的任意产品、方法或产品的制备或使用产品的方法,从而申请人保留权利并在此处公开对于上述任意产品、方法或产品的制备或使用产品的方法的放弃。

[0055] 这些和其它实施方式由下述详述部分公开或阐明并被其涵盖。

[0056] 发明详述

[0057] 本发明提供新颖和创造性的组合物和配制剂,包含至少一种1-芳基吡唑化合物和与之组合的一种或多种取代咪唑化合物和兽医学上可接受的载体或稀释剂。还提供的是用于处理或预防动物的寄生物感染和侵袭的方法和用途,包括将有效量的本发明组合物给药至动物。令人惊讶地,已发现本文描述的包含1-芳基吡唑化合物和与之组合的取代咪唑化合物的创造性组合物和配制剂展示优异的稳定性和对有害寄生物的效力,包括在某些实施方式中的增效效力。尤其是,本发明令人惊讶地克服了与其它配制剂有关的问题,比如甲脎在溶液中缺少长期稳定性,和与包含在某些载体中的1-芳基吡唑和甲脎的组合物的不充足的存放期有关的问题。

[0058] 本发明包括至少下述特征:

[0059] (a)在一种实施方式中,本发明提供新的兽医学组合物,包含至少一种式(I)的1-芳基吡唑或其兽医学上可接受的盐,和式(II)或式(III)的取代咪唑,和兽医学上可接受的载体或稀释剂,其展示对动物寄生物的优异活性和经改善的稳定性;

[0060] (b)用于处理或预防动物中的寄生物侵袭的方法,包括向动物给予有效量的组合物,其包含在兽医学上接受的载体或稀释剂中的至少一种式(I)的1-芳基吡唑或其兽医学上可接受的盐,和式(II)或式(III)的取代咪唑或其兽医学上可接受的盐;

[0061] (c)用于处理或预防动物中的寄生物侵袭的方法,包括给予有效量的至少一种式(I)的1-芳基吡唑和至少一种式(II)或式(III)的取代咪唑,或其兽医学上可接受的盐,和兽医学上可接受的载体或稀释剂,其中所述1-芳基吡唑和所述取代咪唑化合物是同时地给予的;

[0062] (d)用于处理或预防动物中的寄生物侵袭的方法,包括给予有效量的至少一种式(I)的1-芳基吡唑和至少一种式(II)或式(III)的取代咪唑,或其兽医学上可接受的盐,和兽医学上可接受的载体或稀释剂,其中所述1-芳基吡唑和所述取代咪唑是同时给予的并且所述1-芳基吡唑和所述取代咪唑在分开的载体中;

[0063] (e)用于处理或预防动物中的寄生物侵袭的方法,包括给予有效量的至少一种式(I)的1-芳基吡唑和至少一种式(II)或式(III)的取代咪唑,或其兽医学上可接受的盐,和兽医学上可接受的载体或稀释剂,其中1-芳基吡唑和取代咪唑是用盛放共同载体中的1-芳基吡唑和取代咪唑的容器同时给予的。

[0064] 在本公开和在权利要求中,术语比如“包含”、“包括”、“含有”和“具有”等可以具有

美国专利法中赋予它们的含义,并且能够意指“包括”、“涵盖”等;“基本上由……组成”或“基本上由……构成”类似地具有美国专利法中赋予它们的含义,并且该术语是开放式的,允许存在所述特征以外的特征,只要所述的基本的或新的特征不因所述特征以外的特征的存在而变化,但排除现有技术实施方式。

[0065] 还应注意,在本公开中和在权利要求或段落中,本发明化合物期望包括其全部立体异构体和晶型(包括水合形式,多晶型和无定形形式,多至15%重量结晶结构)。

[0066] 定义

[0067] 本文所用的术语将具有本领域中它们的常规含义,除非另有指定。式(I)或(II)的变量定义中提及的有机部分是如术语卤素那样用于单独组员的单独列表的集合术语。前缀 C_n-C_m 在各情况下是指基团中碳原子的可能个数。

[0068] 本文所用的术语“动物”包括全部哺乳动物,鸟类和鱼类并且包括全部脊椎动物,包括人类。动物包括但不限于人,猫,狗,牛,鸡,牛,鹿,山羊,马,美洲驼,猪,绵羊和牦牛。还包括全部发育阶段的各动物,包括胚胎和胎儿阶段。

[0069] 术语“烷基”是指饱和直链、支化、环状、伯、仲或叔烃,包括具有1至20个原子的那些。在某种实施方式中,烷基将包括 C_1-C_{12} , C_1-C_{10} , C_1-C_8 , C_1-C_6 或 C_1-C_4 烷基。 C_1-C_{10} 烷基的实例包括,但不限于,甲基,乙基,丙基,1-甲基乙基,丁基,1-甲基丙基,2-甲基丙基,1,1-二甲基乙基,戊基,1-甲基丁基,2-甲基丁基,3-甲基丁基,2,2-二甲基丙基,1-乙基丙基,己基,1,1-二甲基丙基,1,2-二甲基丙基,1-甲基戊基,2-甲基戊基,3-甲基戊基,4-甲基戊基,1,1-二甲基丁基,1,2-二甲基丁基,1,3-二甲基丁基,2,2-二甲基丁基,2,3-二甲基丁基,3,3-二甲基丁基,1-乙基丁基,2-乙基丁基,1,1,2-三甲基丙基,1,2,2-三甲基丙基,1-乙基-1-甲基丙基,1-乙基-2-甲基丙基,庚基,辛基,2-乙基己基,壬基和癸基和它们的异构体。 C_1-C_4 烷基意指例如甲基,乙基,丙基,1-甲基乙基,丁基,1-甲基丙基,2-甲基丙基或1,1-二甲基乙基。

[0070] 环状烷基,其被烷基涵盖,可以称为“环烷基”且包括具有3至10个碳原子的具有单个或多个稠环的那些。在某些实施方式中,环烷基包括 C_4-C_7 或 C_3-C_4 环状烷基。环烷基的非限制性实例包括金刚烷基,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基等。

[0071] 本文描述的烷基和环烷基可以是未经取代的或用选自下述的一个或多个部分取代:烷基,卤代,卤代烷基,羟基,羧基,酰基,酰氧基,氨基,烷基-或二烷基氨基,酰胺基,芳基氨基,烷氧基,芳氧基,硝基,氰基,叠氮基,硫醇,亚氨基,磺酸,硫酸酯,磺酰基,硫基,亚磺酰基,氨磺酰基,酯,膦酰,氧膦基,磷酰基,膦,硫代酸酯,硫醚,酰卤,酸酐,脞,脞,氨基甲酸酯,膦酸,磷酸酯,磷酸酯,或任意不抑制本发明化合物生物学活性的其它可能官能团,可以是未保护的或视需要保护的,它们是本领域技术人员已知的,例如Greene,等人,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley and Sons,Third Edition,1999的教导,通过援引并入本文。

[0072] 术语“烯基”是指直链和支化的碳链,其具有至少一个碳-碳双键。在某种实施方式中,烯基可以包括 C_2-C_{20} 烯基。在其它实施方式中,烯基包括 C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 或 C_2-C_4 烯基。在烯基的一种实施方式中,双键数为1-3,在烯基的又一实施方式中,双键数为1或2。取决于烯基部分在分子上的位置,也预期碳-碳双键和碳数的其它范围。“ C_2-C_{10} -烯基”基团可以在链中包括多于一个双键。实例包括,但不限于,乙烯基,1-丙烯基,2-丙烯基,1-甲

基-乙烯基,1-丁烯基,2-丁烯基,3-丁烯基,1-甲基-1-丙烯基,2-甲基-1-丙烯基,1-甲基-2-丙烯基,2-甲基-2-丙烯基;1-戊烯基,2-戊烯基,3-戊烯基,4-戊烯基,1-甲基-1-丁烯基,2-甲基-1-丁烯基,3-甲基-1-丁烯基,1-甲基-2-丁烯基,2-甲基-2-丁烯基,3-甲基-2-丁烯基,1-甲基-3-丁烯基,2-甲基-3-丁烯基,3-甲基-3-丁烯基,1,1-二甲基-2-丙烯基,1,2-二甲基-1-丙烯基,1,2-二甲基-2-丙烯基,1-乙基-1-丙烯基,1-乙基-2-丙烯基,1-己烯基,2-己烯基,3-己烯基,4-己烯基,5-己烯基,1-甲基-1-戊烯基,2-甲基-1-戊烯基,3-甲基-1-戊烯基,4-甲基-1-戊烯基,1-甲基-2-戊烯基,2-甲基-2-戊烯基,3-甲基-2-戊烯基,4-甲基-2-戊烯基,1-甲基-3-戊烯基,2-甲基-3-戊烯基,3-甲基-3-戊烯基,4-甲基-3-戊烯基,1-甲基-4-戊烯基,2-甲基-4-戊烯基,3-甲基-4-戊烯基,4-甲基-4-戊烯基,1,1-二甲基-2-丁烯基,1,1-二甲基-3-丁烯基,1,2-二甲基-1-丁烯基,1,2-二甲基-2-丁烯基,1,2-二甲基-3-丁烯基,1,3-二甲基-1-丁烯基,1,3-二甲基-2-丁烯基,1,3-二甲基-3-丁烯基,2,2-二甲基-3-丁烯基,2,3-二甲基-1-丁烯基,2,3-二甲基-2-丁烯基,2,3-二甲基-3-丁烯基,3,3-二甲基-1-丁烯基,3,3-二甲基-2-丁烯基,1-乙基-1-丁烯基,1-乙基-2-丁烯基,1-乙基-3-丁烯基,2-乙基-1-丁烯基,2-乙基-2-丁烯基,2-乙基-3-丁烯基,1,1,2-三甲基-2-丙烯基,1-乙基-1-甲基-2-丙烯基,1-乙基-2-甲基-1-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。

[0073] “环烯基”是指4至10个碳原子,优选5至8碳原子的一价环状烯基,具有单个或多个稠环,所述稠环可以是或可以不是环烯基,条件是连接点是环烯基环原子。环烯基的实例包括,比如环戊烯-4-基,环辛烯-5-基等。烯基和环烯基可以是未经取代的或用一个或多个对上述烷基所描述的取代基取代。

[0074] “炔基”是指直链和支化的碳链,其具有至少一个碳-碳三键。在炔基的一种实施方式中,三键数为1-3;在炔基的又一实施方式中,三键数为1或2。在某种实施方式中,炔基包括 C_2-C_{20} 炔基。在其它实施方式中,炔基可以包括 C_2-C_{12} , C_2-C_{10} , C_2-C_8 , C_2-C_6 或 C_2-C_4 炔基。取决于炔基部分在分子上的位置,也预期碳-碳三键和碳数的其它范围。例如,术语“ C_2-C_{10} -炔基”如本文所用是指具有2至10个碳原子且含有至少一个三键的直链或支化的不饱和烃基团,比如乙炔基,丙-1-炔-1-基,丙-2-炔-1-基,正-丁-1-炔-1-基,正-丁-1-炔-3-基,正-丁-1-炔-4-基,正-丁-2-炔-1-基,正-戊-1-炔-1-基,正-戊-1-炔-3-基,正-戊-1-炔-4-基,正-戊-1-炔-5-基,正-戊-2-炔-1-基,正-戊-2-炔-4-基,正-戊-2-炔-5-基,3-甲基丁-1-炔-3-基,3-甲基丁-1-炔-4-基,正-己-1-炔-1-基,正-己-1-炔-3-基,正-己-1-炔-4-基,正-己-1-炔-5-基,正-己-1-炔-6-基,正-己-2-炔-1-基,正-己-2-炔-4-基,正-己-2-炔-5-基,正-己-2-炔-6-基,正-己-3-炔-1-基,正-己-3-炔-2-基,3-甲基戊-1-炔-1-基,3-甲基戊-1-炔-3-基,3-甲基戊-1-炔-4-基,3-甲基戊-1-炔-5-基,4-甲基戊-1-炔-1-基,4-甲基戊-2-炔-4-基或4-甲基戊-2-炔-5-基等。

[0075] 术语“卤代烷基”是指如本文所定义的烷基,其被一个或多个卤素原子取代。例如 C_1-C_4 -卤代烷基包括,但不限于,氯甲基,溴甲基,二氯甲基,三氯甲基,氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,氯氟甲基,二氯氟甲基,氯二氟甲基,1-氯乙基,1-溴乙基,1-氟乙基,2-氟乙基,2,2-二氟乙基,2,2,2-三氟乙基,2-氯-2-氟乙基,2-氯-2,2-二氟乙基,2,2-二氯-2-氟乙基,2,2,2-三氯乙基,五氟乙基等。

[0076] 术语“氟烷基”如本文所用是指其中一个或多个氢原子用氟原子替换的烷基,例如二氟甲基,三氟甲基,1-氟乙基,2-氟乙基,2,2-二氟乙基,2,2,2-三氟乙基,1,1,2,2-四氟

乙基或五氟乙基。

[0077] 术语“卤代烯基”是指如本文所定义的烯基,其被一个或多个卤素原子取代。

[0078] 术语“卤代炔基”是指如本文所定义的炔基,其被一个或多个卤素原子取代。

[0079] “烷氧基”是指烷基-O-,其中烷基如前文所定义。类似地,术语“烯氧基”,“炔氧基”,“卤代烷氧基”,“卤代烯氧基”,“卤代炔氧基”,“环烷氧基”,“环烯基氧基”,“卤代环烷氧基”,和“卤代环烯基氧基”分别指基团烯基-O-,炔基-O-,卤代烷基-O-,卤代烯基-O-,卤代炔基-O-,环烷基-O-,环烯基-O-,卤代环烷基-O-,和卤代环烯基-O-,其中烯基,炔基,卤代烷基,卤代烯基,卤代炔基,环烷基,环烯基,卤代环烷基,和卤代环烯基如前文所定义。 C_1 - C_6 -烷氧基的实例包括,但不限于,甲氧基,乙氧基, $C_2H_5-CH_2O-$, $(CH_3)_2CHO-$,正-丁氧基, $C_2H_5-CH(CH_3)O-$, $(CH_3)_2CH-CH_2O-$, $(CH_3)_3CO-$,正-戊氧基,1-甲基丁氧基,2-甲基丁氧基,3-甲基丁氧基,1,1-二甲基丙氧基,1,2-二甲基丙氧基,2,2-二甲基-丙氧基,1-乙基丙氧基,正-己氧基,1-甲基戊氧基,2-甲基戊氧基,3-甲基戊氧基,4-甲基戊氧基,1,1-二甲基丁氧基,1,2-二甲基丁氧基,1,3-二甲基丁氧基,2,2-二甲基丁氧基,2,3-二甲基丁氧基,3,3-二甲基丁氧基,1-乙基丁氧基,2-乙基丁氧基,1,1,2-三甲基丙氧基,1,2,2-三甲基丙氧基,1-乙基-1-甲基丙氧基,1-乙基-2-甲基丙氧基等。

[0080] “芳基”是指6至14个碳原子的一价芳族碳环基团,其具有单环或多个稠环。在某种实施方式中,芳基包括 C_6 - C_{10} 芳基。芳基包括,但不限于,苯基,联苯,萘基,四氢萘基,苯基环丙基和茚满基。芳基可以是未经取代的或被选自下述的一个或多个部分取代:卤素,氰基,硝基,羟基,巯基,氨基,烷基,烯基,炔基,环烷基,环烯基,卤代烷基,卤代烯基,卤代炔基,卤代环烷基,卤代环烯基,烷氧基,烯氧基,炔氧基,卤代烷氧基,卤代烯氧基,卤代炔氧基,环烷氧基,环烯基氧基,卤代环烷氧基,卤代环烯基氧基,烷硫基,卤代烷硫基,环烷硫基,卤代环烷硫基,烷基亚磺酰基,烯基亚磺酰基,炔基-亚磺酰基,卤代烷基亚磺酰基,卤代烯基亚磺酰基,卤代炔基亚磺酰基,烷基磺酰基,烯基磺酰基,炔基磺酰基,卤代烷基-磺酰基,卤代烯基磺酰基,卤代炔基磺酰基,烷基氨基,烯基氨基,炔基氨基,二(烷基)氨基,二(烯基)-氨基,二(炔基)氨基,或三烷基甲硅烷基。

[0081] 术语“芳烷基”是指通过二价亚烷基桥 $(-CH_2-)_n$ 键合于母体化合物的芳基,其中n是1-12并且其中“芳基”如前文所定义。

[0082] “杂芳基”是指1至15个碳原子,优选1至10个碳原子的一价芳族基团,其具有一个或多个环中的氧、氮和硫杂原子,优选1至4个杂原子,或1至3个杂原子。氮和硫杂原子可以任选被氧化。所述杂芳基能够具有单环(例如,吡啶基或呋喃基)或多个稠环,条件是连接点是通过杂芳基环原子。优选的杂芳基包括吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,三嗪基,吡咯基,吡啶基,喹啉基,异喹啉基,喹唑啉基,喹喔啉基,呋喃基,噻吩基,呋喃基,吡咯基,咪唑基,噁唑基,异噁唑基,异噻唑基,吡唑基苯并呋喃基,和苯并噻吩基。杂芳基环可以是未经取代的或被对上述芳基所描述的一个或多个部分取代。

[0083] “杂环基”、“杂环”或“杂环”是指完全饱和或不饱和的,环状基团,例如3至7元单环或4至7元单环;7至11元双环,或10至15元三环环系,其具有一个或多个环中氧、硫或氮杂原子,优选1至4个或1至3个杂原子。氮和硫杂原子可以任选地氧化而氮杂原子可以任选地季铵化。杂环基团可以在环或环系的任意杂原子或碳原子连接并且可以是未经取代的或被一个或多个对上文芳基描述的部分取代。

[0084] 示范性单环杂环基团包括,但不限于,吡咯烷基,吡咯基,吡唑基,氧杂环丁烷基,吡唑啉基,咪唑基,咪唑啉基,咪唑烷基,噁唑基,噁唑烷基,异噁唑啉基,异噁唑基,噻唑基,噻二唑基,噻唑烷基,异噻唑基,异噻唑烷基,呋喃基,四氢呋喃基,噻吩基,噁二唑基,哌啶基,哌嗪基,2-氧代哌嗪基,2-氧代哌啶基,2-氧代吡咯烷基,2-氧代氮杂 草 基,氮杂 草 基,4-哌啶酮基,吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,四氢吡喃基,吗啉基,硫杂吗啉基,硫杂吗啉基亚砷,硫杂吗啉基砷,1,3-二氧杂环戊烷和四氢-1,1-二氧代噻吩基,三唑基,三嗪基,等。

[0085] 示范性双环杂环基团包括但不限于吡啶基,苯并噻唑基,苯并噁唑基,苯并二氧杂环戊烯基,苯并噻吩基,奎宁环基,喹啉基,四氢异喹啉基,异喹啉基,苯并咪唑基,苯并吡喃基,吲哚基,苯并呋喃基,色酮基,香豆素基,苯并吡喃基,噌啉基,喹啉基,吲唑基,吡咯并吡啶基,呋喃并吡啶基(比如呋喃并[2,3-c]吡啶基,呋喃并[3,2-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基),二氢异吡啶基,二氢喹啉基(比如3,4-二氢-4-氧代-喹啉基),四氢喹啉基等。

[0086] 示范性三环杂环基团包括咪唑基,苯并咪唑基,菲咯啉基,吡啶基,菲啶基,咕吨基,等。

[0087] 烷氧羰基是指 -C(=O)-O- 烷基,其中烷氧基如前文所定义;

[0088] 卤素意指原子氟,氯,溴和碘。“卤代”命名(例如术语卤代烷基中的指称)是指单取代至全卤代取代的全部取代度(例如,对于甲基则是指氯甲基($\text{-CH}_2\text{Cl}$),二氯甲基(-CHCl_2),三氯甲基(-CCl_3))。

[0089] 立体异构体和多晶型形式

[0090] 本领域技术人员应认识到本发明组合物中的化合物可以作为光学活性和外消旋形式存在和分离。具有一个或多个手性中心(包括在硫原子处)的化合物可以作为单个对映体或非对映体存在或者作为对映体或非对映体的混合物存在。例如,本领域熟知的是亚砷化合物可以是光学活性的且可以作为单个对映体或外消旋混合物存在。此外,本发明组合物中的化合物可以包括一个或多个手性中心,其引起理论数目的光学活性异构体。在本发明组合物中的化合物包括n个手性中心的情况下,该化合物可以包含多至 2^n 个旋光异构体。本发明涵盖各化合物的特定对映体或非对映体以及本发明化合物的不同对映体或非对映体的混合物,其具有本文描述的有用特性。光学活性形式能够这样制备:例如,通过选择性结晶技术、通过自光学活性前体合成、通过手性合成、通过用手性固定相色谱分离或者通过酶促拆分来拆分外消旋形式。

[0091] 本发明组合物中的化合物还可以以不同的固体形式存在比如不同的晶型或无定形固体形式。本发明涵盖本发明化合物的不同的晶型以及无定形形式。

[0092] 此外,本发明组合物中的化合物可以作为水合物或溶剂化物存在,其中在晶型中一定化学计量的水或溶剂与分子相结合。式(I)、(II)和(III)化合物的水合物和溶剂化物也是本发明主题。

[0093] 盐

[0094] 在可行的情况下,在本发明范围内还预期本发明化合物的酸盐或碱盐。

[0095] 术语“酸”预期全部药学上可接受的无机或有机酸。无机酸包括矿物酸比如氢卤酸比如氢溴酸和盐酸,硫酸,磷酸和硝酸。有机酸包括全部药学上可接受的脂族、脂环族和芳族的羧酸、二羧酸、三羧酸和脂肪酸。在酸的一种实施方式中,所述酸是直链或支化的,饱和

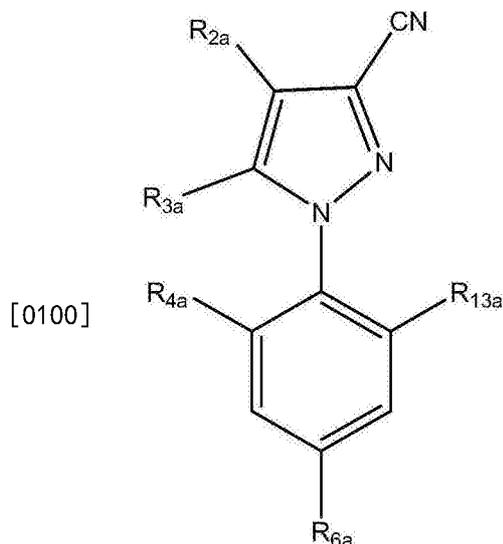
的或不饱和的C₁-C₂₀脂族羧酸,其任选由卤素或羟基取代,或者C₆-C₁₂芳族羧酸。所述酸的实例是碳酸,甲酸,乙酸,丙酸,异丙酸,戊酸, α -羟基酸比如羟基乙酸和乳酸,氯乙酸,苯甲酸,甲烷磺酸,和水杨酸。二羧酸的实例包括草酸,苹果酸,琥珀酸,酒石酸,富马酸,和马来酸。三羧酸的实例是柠檬酸。脂肪酸包括全部药学或兽医学上可接受的饱和的或不饱和的脂族或芳族的具有4至24个碳原子的羧酸。实例包括丁酸,异丁酸,仲丁酸,月桂酸,棕榈酸,硬脂酸,油酸,亚油酸,亚麻酸,和苯基硬脂酸。其它酸包括葡糖酸,葡庚糖酸和乳糖酸。

[0096] 术语“碱”预期全部药学或兽医学上可接受的无机或有机碱,包括碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。与所述碱形成的盐包括例如碱金属和碱土金属盐,包括但不限于锂、钠、钾、镁或钙盐。与有机碱形成的盐包括一般烃胺盐和杂环胺盐,包括例如铵盐(NH₄⁺),烷基铵盐和二烷基铵盐,和环状胺的盐比如吗啉盐和哌啶盐。

[0097] 本发明的一方面提供具有增加的稳定性或效力的配制剂,用于处理或预防外源寄生物或内源寄生物侵染动物,所述配制剂包括:

[0098] 兽医学配制剂,包含:

[0099] (a)式(IA)的1-芳基-5-烷基或5-卤代烷基吡唑或其兽医学上可接受的盐,



(IA)

[0101] 其中:

[0102] R_{2a}是-S(O)_mR_{11a};

[0103] R_{3a}是甲基,乙基或C₁-C₄卤代烷基;

[0104] R_{4a}是卤素;

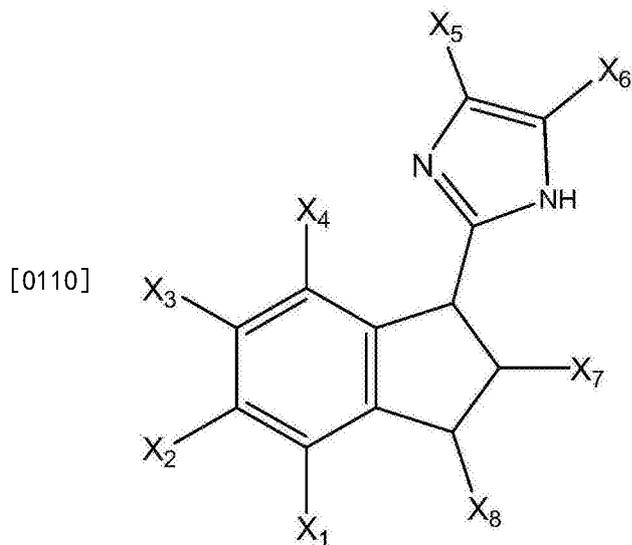
[0105] R_{6a}是C₁-C₄烷基或卤代烷基;

[0106] R_{13a}是卤素;

[0107] R_{11a}是C₁-C₄卤代烷基;和

[0108] m是0,1或2;

[0109] (b)至少一种通式(II)的取代咪唑化合物或其兽医学上可接受的盐:



[0111] (II)

[0112] 其中

[0113] X₁是H, 卤素或CH₃;

[0114] X₂是H;

[0115] X₃是H, CH₃, 卤素, 甲氧基, 氨基, 烯基, 炔基或乙基;

[0116] X₄是H或CH₃;

[0117] X₅是H或CH₃;

[0118] X₆是H或CH₃;

[0119] X₇是H或CH₃; 和

[0120] X₈是H;

[0121] (c) 兽医学上可接受的载体; 和

[0122] (d) 任选的结晶抑制剂。

[0123] 式(I)化合物和制备该化合物的方法描述于例如US专利号6,096,329; 6,395,765; 6,685,954; 6,867,229; EP 0 205 117和W087/03781, 通过援引将其全部并入本文。

[0124] 本发明的又一方面提供包含1-芳基吡唑化合物的配制剂, 其展示经改善的效力和/或稳定性。令人惊讶地发现, 与现有技术1-芳基吡唑配制剂相比, 1-芳基吡唑化合物在某些载体中的点注剂、泼浇剂或喷雾配制剂展示增强的稳定性和/或对外源寄生虫或内源寄生虫效力。

[0125] 在一种实施方式中, 药学上或兽医学上可接受的载体包含丙酮, 乙腈, 苯醇, 乙醇, 异丙醇, 己二酸二异丁基酯, 己二酸二异丙基酯(也称为CERAPHYL230), 丁基二甘醇, 二丙二醇正丁基醚, 乙二醇一乙基醚, 乙二醇一甲基醚, 二丙二醇一甲基醚, 液态聚氧乙烯二醇, 丙二醇一甲基醚, 丙二醇一乙基醚, 2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮, 二甘醇一乙基醚, 三乙酸甘油酯, 乙酸丁酯, 乙酸辛酯, 碳酸亚丙酯, 碳酸亚丁酯, 二甲亚砜, 酰胺包括二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺, 或其任意组合。

[0126] 在本发明的一种实施方式中, 配制剂的药学上或兽医学上可接受的载体包含C₁-C₁₀醇或其酯(包括乙酸酯比如乙酸乙酯、乙酸丁酯等), C₁₀-C₁₈饱和的脂肪酸或其酯, C₁₀-C₁₈单不饱和的脂肪酸或其酯, 脂族二酸的单酯或二酯, 甘油单酯(例如甘油单酯), 甘油二酯

(例如甘油二酯),甘油三酯(例如甘油三酯比如三乙酸甘油酯),二醇,二醇醚,二醇酯或碳酸二醇酯,各种等级的聚乙二醇(PEGs)或其一醚、二醚、单酯或二酯(例如二甘醇一乙基醚),或者其混合物。

[0127] 在本发明的又一实施方式中,载体可以包含己二酸二异丙基酯,二丙二醇一甲基醚,丙二醇一甲基醚,2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮,二甘醇一乙基醚,三乙酸甘油酯,乙酸丁酯,乙酸辛酯,碳酸亚丙酯,油酸,或这些溶剂中至少两种的混合物。

[0128] 在本发明的又一实施方式中,载体可以包括三乙酸甘油酯或二甘醇一乙基醚。

[0129] 本发明的另一方面是提供具有对外源寄生物比如蚤、蜱、螨、蚊、蝇和虱的增强效力的配制剂。本发明还可以有效地对抗内源寄生物,绦虫,线虫,比如丝虫,和动物和人类消化道的蠕虫(roundworms)。

[0130] 在本发明的又一实施方式中,药学上或兽医学上可接受的载体是配制剂领域一般使用的有机溶剂。这些有机溶剂可以参见例如Remington Pharmaceutical Sciences,16th版(1986)。这些溶剂包括例如丙酮,乙酸乙酯,甲醇,乙醇,异丙醇,二甲基甲酰胺,二氯甲烷或二甘醇一乙基醚(TRANSCUTOL),己二酸二异丁基酯,己二酸二异丙基酯(CERAPHYL230),丁基二甘醇,二丙二醇正丁基醚,乙二醇一乙基醚,乙二醇一甲基醚,二丙二醇一甲基醚,液态聚氧乙烯二醇,丙二醇一甲基醚,丙二醇一乙基醚,2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮,二甘醇一乙基醚,三乙酸甘油酯,C₁-C₁₀醇的乙酸酯,C₁₀-C₁₈单不饱和的脂肪酸或其酯,碳酸亚丙酯,碳酸亚丁酯,或其任意组合。根据所希望相的性质,这些溶剂能够通过各种赋形剂进行补充,比如C₈-C₁₀辛酸/癸酸甘油三酯(ESTASAN或MIGLYOL812),油酸或丙二醇。

[0131] 据本文所述,1-芳基-5-烷基或5-卤代烷基吡唑化合物对外源寄生物是高度有效的,并且对外源寄生物提供至少30、至少40或至少60天的长期持续保护。从而,式(IA)的1-芳基-5-烷基或5-卤代烷基吡唑是极度有用的并且向其它杀寄生物化合物提供实质优势。另外,已发现式(IA)1-芳基-5-烷基或5-卤代烷基吡唑化合物能够比其它杀寄生物剂更快速地从动物根除寄生物,特别是蚤和蜱。

[0132] 式(I)化合物和制备该化合物的方法描述于例如US专利号6,096,329;6,395,765;6,685,954;6,867,229;EP 0 205 117和W087/03781,通过援引将其全部并入本文。

[0133] 本发明的一个方面提供包含1-芳基吡唑化合物的配制剂,其展示改善的效力或稳定性。令人惊讶地发现,1-芳基吡唑化合物在某些载体中的点注剂、泼浇剂或喷雾配制剂,与现有技术1-芳基吡唑配制剂相比,展示增强的稳定性或对外源寄生物或内源寄生物的效力。

[0134] 在一种实施方式中,药学上或兽医学上可接受的载体包含丙酮,乙腈,苄醇,乙醇,异丙醇,己二酸二异丁基酯,己二酸二异丙基酯(也称为CERAPHYL230),丁基二甘醇,二丙二醇正丁基醚,乙二醇一乙基醚,乙二醇一甲基醚,二丙二醇一甲基醚,液态聚氧乙烯二醇,丙二醇一甲基醚,丙二醇一乙基醚,2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮,二甘醇一乙基醚,三乙酸甘油酯,乙酸丁酯,乙酸辛酯,碳酸亚丙酯,碳酸亚丁酯,二甲亚砷,酰胺包括二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺,或其任意组合。

[0135] 在本发明的一种实施方式中,配制剂的药学上或兽医学上可接受的载体包含C₁-C₁₀醇或其酯(包括乙酸酯比如乙酸乙酯、乙酸丁酯等),C₁₀-C₁₈饱和的脂肪酸或其酯,C₁₀-C₁₈单不饱和的脂肪酸或其酯,脂族二酸的单酯或二酯,甘油单酯(例如甘油单酯),甘油二酯

(例如甘油二酯),甘油三酯(例如甘油三酯比如三乙酸甘油酯),二醇,二醇醚,二醇酯或碳酸二醇酯,各种等级的聚乙二醇(PEGs)或其一醚、二醚、单酯或二酯(例如二甘醇一乙基醚),或者其混合物。

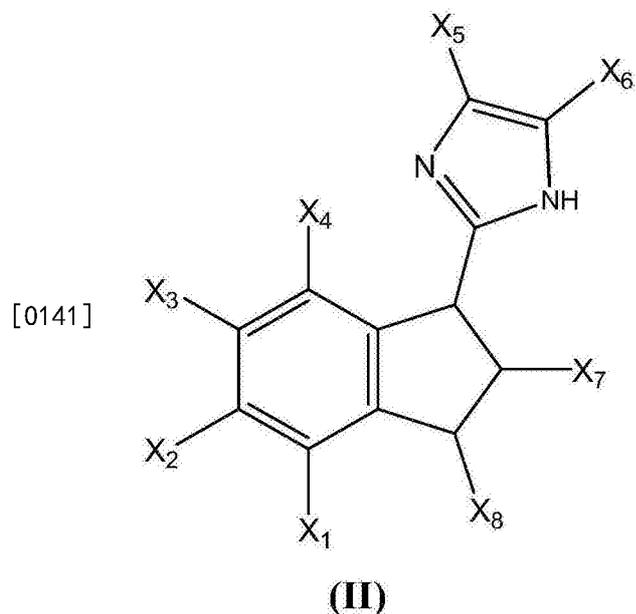
[0136] 在本发明的又一实施方式中,载体可以包含己二酸二异丙基酯,二丙二醇一甲基醚,丙二醇一甲基醚,2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮,二甘醇一乙基醚,三乙酸甘油酯,乙酸丁酯,乙酸辛酯,碳酸亚丙酯,油酸,或这些溶剂中至少两种的混合物。

[0137] 在本发明的又一实施方式中,载体可以包括三乙酸甘油酯或二甘醇一乙基醚。

[0138] 本发明的另一方面是,提供具有对外源寄生物比如蚤、蜱、螨、蚊、蝇和虱的增强效力的配制剂。本发明还可以有效地对抗内源寄生物,绦虫,线虫(比如丝虫),和动物和人类消化道的蠕虫。

[0139] 在本发明的又一实施方式中,药学上或兽医学上可接受的载体是配制剂领域一般使用的有机溶剂。这些有机溶剂可以参见例如Remington Pharmaceutical Sciences,16th版(1986)。这些溶剂包括例如丙酮,乙酸乙酯,甲醇,乙醇,异丙醇,二甲基甲酰胺,二氯甲烷或二甘醇一乙基醚(TRANSCUTOL),己二酸二异丁基酯,己二酸二异丙基酯(CERAPHYL230),丁基二甘醇,二丙二醇正丁基醚,乙二醇一乙基醚,乙二醇一甲基醚,二丙二醇一甲基醚,液态聚氧乙烯二醇,丙二醇一甲基醚,丙二醇一乙基醚,2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮,二甘醇一乙基醚,三乙酸甘油酯,C₁-C₁₀醇的乙酸酯,C₁₀-C₁₈单不饱和的脂肪酸或其酯,碳酸亚丙酯,碳酸亚丁酯,或其任意组合。根据所希望相的性质,这些溶剂能够通过各种赋形剂进行补充,比如C₈-C₁₀辛酸/癸酸甘油三酯(ESTASAN或MIGLYOL812),油酸或丙二醇。

[0140] 本发明的另一方面提供包含一种或多种式(II)或式(III)取代咪唑化合物的组合物,其展示增强的稳定性。本发明的取代咪唑的实例是可以如下:

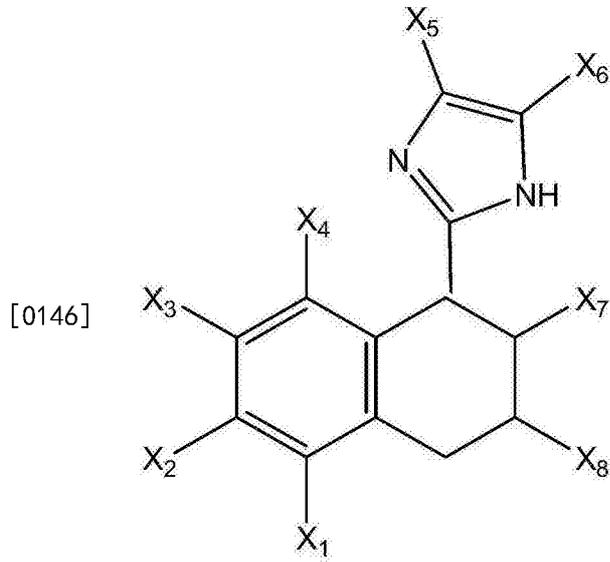


[0142] 表1 式(II)的实例化合物

化合物编号	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈
1	H	H	H	H	H	H	H	H
2	H	H	H	H	H	H	H	H
3	H	H	F	H	H	H	H	H
4	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
5	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
6	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
[0143] 7	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
8	Cl	H	H	H	H	H	H	H
9	H	H	H	H	H	H	H	H
10	H	H	Cl	H	H	H	H	H
11	H	H	Cl	H	H	H	H	H
12	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H
13	H	H	H	H	H	H	H	H
14	H	H	H	H	H	H	H	H

	15	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
	16	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
	17	H	H	H	H	H	H	H	H
	18	H	H	H	H	H	H	H	H
	19	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	20	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	21	H	H	I	H	H	H	H	H
	22	H	H	Cl	H	H	H	H	H
	23	Cl	H	H	H	H	H	H	H
	24	H	H	OCHF ₃	H	H	H	H	H
	25	H	H	OCF ₃	H	H	H	H	H
	26	H	H	NH ₂	H	H	H	H	H
[0144]	27	H	H	CH=CH ₂	H	H	H	H	H
	28	H	H	CH=CHC H ₃	H	H	H	H	H
	29	H	H	C≡CH	H	H	H	H	H
	30	H	H	C=CCH ₃	H	H	H	H	H
	31	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H
	32	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	33	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H
	34	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	35	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
	36	Cl	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	37	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H
	38	H	H	F	H	H	H	H	H
	39	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H

[0145]	40	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	41	H	H	H	H	H	H	H	H



(III)

[0147] 表2:式(III)的实例化合物

化合物编号	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈
	1	H	H	H	H	H	H	H
2	H	H	H	H	H	H	H	H
3	H	H	F	H	H	H	H	H
4	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
5	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
6	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
7	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
8	Cl	H	H	H	H	H	H	H
9	H	H	H	H	H	H	H	H
10	H	H	Cl	H	H	H	H	H
11	H	H	Cl	H	H	H	H	H

[0148]

	12	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H
	13	H	H	H	H	H	H	H	H
	14	H	H	H	H	H	H	H	H
	15	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
	16	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
	17	H	H	H	H	H	H	H	H
	18	H	H	H	H	H	H	H	H
	19	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	20	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	21	H	H	I	H	H	H	H	H
	22	H	H	Cl	H	H	H	H	H
	23	Cl	H	H	H	H	H	H	H
[0149]	24	H	H	OCHF ₃	H	H	H	H	H
	25	H	H	OCF ₃	H	H	H	H	H
	26	H	H	NH ₂	H	H	H	H	H
	27	H	H	CH=CH ₂	H	H	H	H	H
	28	H	H	CH=CHC H ₃	H	H	H	H	H
	29	H	H	C≡CH	H	H	H	H	H
	30	H	H	C≡CCH ₃	H	H	H	H	H
	31	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H
	32	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	33	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H
	34	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	35	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
	36	Cl	H	OCH ₃	H	H	H	H	H

	37	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H
	38	H	H	F	H	H	H	H	H
[0150]	39	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	40	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
	41	H	H	H	H	H	H	H	H

[0151] 在某些实施方式中,组合物包含兽医学上有效量的取代咪唑和与之组合的极性非质子溶剂。非质子溶剂和极性非质子溶剂是本领域所熟知的,并且本发明提供包含任意兽医学上可接受的非质子或极性非质子溶剂的组合物,其提供对取代咪唑化合物的充足的溶解度。极性非质子溶剂包括羧酸酯,酮和芳基醚。

[0152] 在其它实施方式中,本发明的稳定的取代咪唑组合物包含兽医学上有效量的一种或多种取代咪唑化合物和具有约2至约30的介电常数的溶剂。在某些实施方式中,本发明的稳定的取代咪唑组合物包含具有约2至约30的介电常数的非质子溶剂。在另外其它实施方式中,稳定的取代咪唑组合物包含具有约2至约30的介电常数的极性非质子溶剂。

[0153] 在本发明的其它实施方式中,载体包含具有约2至约40,2至约20,5至约30,或10至约30的介电常数的溶剂。具有约2至约40的介电常数的溶剂是非质子溶剂或极性非质子溶剂。

[0154] 在其它实施方式中,载体包含一种或多种具有约2至约15或约3至约10的介电常数的溶剂。在又一另外实施方式中,一种或多种溶剂的介电常数是约3.5至约10。在又一实施方式中,一种或多种溶剂的介电常数是约4至约6.5。

[0155] 在本发明的其它实施方式中,载体包含一种或多种具有约2至约40,2至约20,5至约30,或10至约30的介电常数的非质子溶剂。

[0156] 在其它实施方式中,载体包含一种或多种具有约2至约15或约3至约10的介电常数的非质子溶剂。在又一另外实施方式中,一种或多种非质子溶剂的介电常数是约3.5至约10。在又一实施方式中,一种或多种非质子溶剂的介电常数是约4至约6.5。

[0157] 在本发明的其它实施方式中,载体包含一种或多种具有约2至约40,2至约20,5至约30,或10至约30的介电常数的极性非质子溶剂。

[0158] 在其它实施方式中,载体包含一种或多种具有约2至约15或约3至约10的介电常数的极性非质子溶剂。在又一另外实施方式中,一种或多种极性非质子溶剂的介电常数是约3.5至约10。在又一实施方式中,一种或多种极性非质子溶剂的介电常数是约4至约6.5。

[0159] 在一种实施方式中,载体包含具有约2至约30的介电常数的单一溶剂。在又一另外实施方式中,载体包含具有约2至约30的介电常数的两种或更多种溶剂的混合物,其可以优选是非质子或极性非质子的溶剂。

[0160] 在又一另外实施方式中,载体包含具有约2至约30的介电常数的溶剂和与之组合的一种或多种不具有约2至约30的介电常数的溶剂。

[0161] 如上文所讨论,已发现甲脒化合物和尤其是双甲脒在某些溶剂系统中可能不具有充足的长期稳定性。例如,在某些溶剂系统中,双甲脒可能不提供用作商业兽医学药物产品

的充足的存放期。因此,展示优异稳定性的载体中的取代咪唑的组合物是高度希望的。

[0162] 在一种实施方式中,本发明提供包含取代咪唑和与之组合的适宜载体的组合物,其在约50°C稳定直至约2个月。本领域技术人员应认识到的是,包含取代咪唑的稳定组合物,如本文描述,在给定时间段通过适宜的稳定性指示方法测试,将在指定条件(温度和相对湿度)下相对纯度或浓度的初始测量值显示小于约5%的取代咪唑化合物降解。优选,配制剂稳定性通过HPLC进行评价:相对参比标准,测量配制剂中的活性剂浓度随时间的变化。

[0163] 在又一实施方式中,本发明提供包含取代咪唑的组合物,其在约50°C稳定至少约3个月。在另外其它实施方式中,本发明提供包含取代咪唑的组合物,其在约50°C稳定至少约4个月,至少约5个月或至少约6个月。

[0164] 在又一实施方式中,本发明提供包含取代咪唑化合物的组合物,其在约40°C和约75%相对湿度(RH)稳定至少3个月。在又一另外实施方式中,包含取代咪唑化合物的组合物将在约40°C和75%RH稳定至少6个月。在又一另外实施方式中,包含取代咪唑的组合物将在约40°C和75%RH稳定至少9个月。

[0165] 在又一实施方式中,本发明提供包含取代咪唑的组合物,其在约25°C和约60%RH稳定至少约12个月。在其它实施方式中,本发明提供包含取代咪唑的组合物,其在约25°C和约60%RH稳定至少约18个月,约24个月或约36个月。

[0166] 在某些实施方式中,本发明提供稳定的组合物,包含取代咪唑和与之组合的一种或多种酰胺包括二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺,N-甲基吡咯烷酮等;一种或多种亚砷包括二甲亚砷等;及其组合。

[0167] 在一种实施方式中,溶剂包括,芳基醚包括烷氧基苯化合物;羧酸酯,包括脂族和芳族羧酸比如苯甲酸酯,和具有多羧酸盐/酯基团的化合物;脂族酮,饱和脂族酮,环状酮,或其混合物。

[0168] 在又一实施方式中,溶剂包括C₁-C₁₀羧酸酯,羧酸苄基酯,羧酸苄基酯,苯甲酸C₁-C₄烷基酯,C₁-C₆饱和脂族酮,及其混合物。羧酸酯的实例包括但不限于烷酸的C₁-C₂₀烷基酯。在一种实施方式中,溶剂包括C₁-C₁₂烷酸的C₁-C₂₀烷基酯。在其它实施方式中,溶剂包括C₁-C₁₂烷酸的C₁-C₁₂烷基酯,C₁-C₁₀烷酸的C₁-C₁₂烷基酯,C₁-C₈烷酸的C₁-C₁₂烷基酯,C₁-C₆烷酸的C₁-C₁₂烷基酯或C₁-C₄烷酸的C₁-C₁₂烷基酯。在各种实施方式中,溶剂包括甲酸,乙酸,丙酸,丁酸,戊酸,异丁酸,己酸,庚酸,辛酸,壬酸,癸酸等的C₁-C₁₂烷基酯。

[0169] 本发明也涵盖的是烷基羧酸的苄基和苄基酯。其它羧酸酯包括二羧酸和三羧酸包括但不限于丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、柠檬酸等的C₁-C₂₀烷基酯。

[0170] 也预期的是芳族羧酸酯,包括芳族羧酸的C₁-C₂₀烷基酯以及芳族羧酸的苄基酯。芳族羧酸的非限制性实例包括但不限于苯甲酸,苯乙酸,水杨酸,杏仁酸,邻苯二甲酸,肉桂酸等。

[0171] 可以用作兽医学配制剂的溶剂的脂族酮是本领域所熟知的并且包括但不限于丙酮,甲基乙基酮,甲基异丁基酮,甲基异丙基酮,2-丁酮,2-戊酮,3-戊酮,2-己酮,3-己酮等。

[0172] 可以使用的芳基醚包括但不限于C₁-C₁₂烷基-芳基醚比如茴香醚和茴香醚的衍生物,乙基苯基醚(苯乙醚),丙基苯基醚,丁基苯基醚等。

[0173] 在本发明的又一另外实施方式中,取代咪唑组合物的溶剂包括C₁-C₄-烷氧基苯,C₁-C₁₀羧酸酯,羧酸苄基酯,羧酸苄基酯,C₁-C₆饱和脂族酮,苯甲酸C₁-C₄酯或其混合物。

[0174] 在其它实施方式中,溶剂包括甲氧基苯(4.33),乙酸丁酯(5.0),乙酸苄酯(5.0),甲基异丁基酮(13.1),苯甲酸乙酯(6.02),苯甲酸苄酯(4.8),乙酸辛酯或其混合物。示于括号中的是介电常数。

[0175] 在一种实施方式中,溶剂是乙酸丁酯和茴香醚的混合物或乙酸丁酯和甲基异丁基酮的混合物。

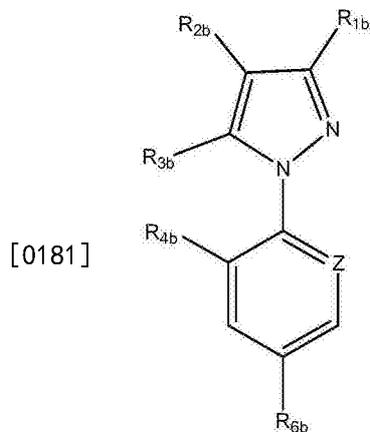
[0176] 在本发明的又一实施方式中,溶剂是乙酸辛酯。在又一实施方式中,载体包含乙酸辛酯与又一非质子溶剂或与具有约2至约30的介电常数的溶剂的混合物。在一种实施方式中,溶剂是具有约2至约30的介电常数的极性非质子溶剂。在又一实施方式中,载体包含乙酸辛酯与乙酸丁酯、甲基异丁基酮或茴香醚中一种或多种的混合物。

[0177] 在本发明的一种实施方式中,取代咪唑在室温下于溶剂中的[重量/体积]%溶解度是约20%至约50%。在又一实施方式中,取代咪唑在室温下的[重量/体积]%溶解度是约24%至约46%。在另外其它实施方式中,取代咪唑在室温下于溶剂中的[重量/体积]%溶解度是约10%至约60%,约20%至约60%,或约10%至约50%。

[0178] 本发明的又一另外方面提供用于处理或预防动物中寄生物侵染的组合物,包含至少一种(也即一种或多种)1-芳基吡唑化合物和至少一种取代咪唑化合物和与之组合的一种或多种药学上或兽医学上可接受的载体和任选的结晶抑制剂,其中所述1-芳基吡唑化合物和所述取代咪唑化合物是在相同的载体中。

[0179] 在本发明的一种实施方式中,组合物包含:

[0180] (a)至少一种式(1B)的1-芳基吡唑化合物:



(1B)

[0182] 其中:

[0183] R_{1b}是烷基,CN或卤素;

[0184] R_{2b}是S(O)_nR_{14b}或4,5-二氰基咪唑-2-基或卤代烷基;

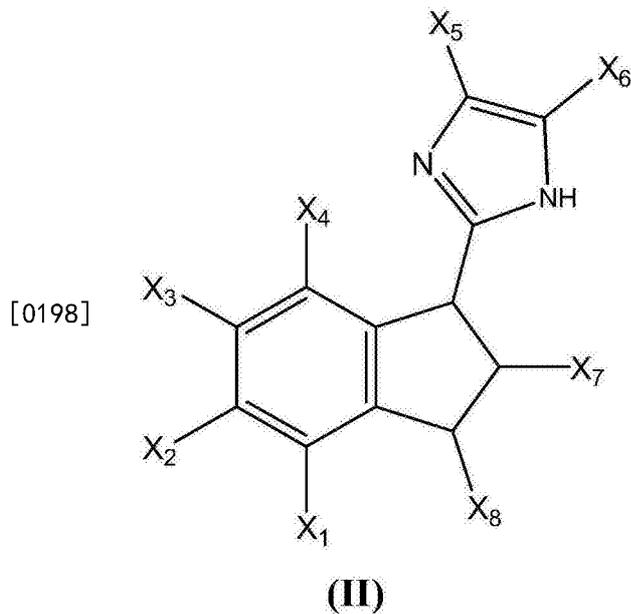
[0185] R_{14b}是烷基或卤代烷基;

[0186] R_{3b}是氢,卤素,-NR_{7b}R_{8b},-S(O)_mR_{9b},-C(O)R_{9b},-C(O)OR_{9b},烷基,卤代烷基,-OR_{10b}或-N=C(R_{11b})(R_{12b});

[0187] R_{6b}是卤素,卤代烷基,卤代烷氧基,S(O)_qCF₃或SF₅基团;

[0188] R_{7b}和R_{8b}独立地代表氢,烷基,卤代烷基,-C(O)烷基,-S(O)_rCF₃,酰基或烷氧羰基;
或

- [0189] R_{7b} 和 R_{8b} 能够一起形成二价亚烷基残基,其任选地被一个或两个二价杂原子中断;
- [0190] R_{9b} 是烷基或卤代烷基;
- [0191] R_{10b} 是氢,烷基或卤代烷基;
- [0192] R_{11b} 是氢或烷基残基;
- [0193] R_{12b} 是任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基基团;
- [0194] R_{4b} 和 R_{13b} 彼此独立地代表氢,卤素CN或 NO_2 ;
- [0195] m, n, q 和 r 彼此独立地代表等于0、1或2的整数;
- [0196] Z 代表三价氮原子或 $C-R_{13b}$ 残基,碳原子的三个其它化合价形成芳族环的一部分;
- 和
- [0197] (b)至少一种通式(II)取代咪唑化合物或其兽医学上可接受的盐:



- [0199] 其中
- [0200] X_1 是H,卤素或 CH_3 ;
- [0201] X_2 是H;
- [0202] X_3 是H, CH_3 ,卤素,甲氧基,氨基,烯基,炔基或乙基;
- [0203] X_4 是H或 CH_3 ;
- [0204] X_5 是H或 CH_3 ;
- [0205] X_6 是H或 CH_3 ;
- [0206] X_7 是H或 CH_3 ;和
- [0207] X_8 是H;
- [0208] (c)一种或多种兽医学上可接受的载体;和
- [0209] (d)任选地,至少一种结晶抑制剂。
- [0210] 在本发明的又一实施方式中,与1-芳基吡唑(s)相组合的上述式(II)化合物是式(IB)化合物,其中
- [0211] R_{1b} 是甲基,CN或卤素;
- [0212] R_{14b} 是 C_1-C_6 -烷基,或 C_1-C_6 -卤代烷基;
- [0213] R_{3b} 是氢,卤素, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_mR_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤代烷

基, $-OR_{10b}$ 或 $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$;

[0214] R_{7b} 和 R_{8b} 独立地代表氢, C_1-C_6 -烷基, C_1-C_6 -卤代烷基, $-C(O)C_1-C_6$ -烷基, $-S(O)_rCF_3$, C_1-C_6 -酰基或 C_1-C_6 -烷氧羰基残基; 或

[0215] R_{7b} 和 R_{8b} 可以一起形成二价亚烷基残基, 其可以被一个或两个选自氧或硫的二价杂原子中断;

[0216] R_{9b} 是 C_1-C_6 -烷基, 或 C_1-C_6 -卤代烷基;

[0217] R_{10b} 是 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -卤代烷基残基或氢原子;

[0218] R_{11b} 是 C_1-C_6 -烷基残基或氢原子;

[0219] R_{12b} 是任选经取代的苯基或任选经取代的杂芳基基团, 其中所述取代基选自卤素, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ -烷基, $-S-C_1-C_6$ -烷基, 氰基和 C_1-C_6 -烷基;

[0220] R_{6b} 是卤素, C_1-C_6 -卤代烷基, C_1-C_6 -卤代烷氧基, $S(O)_qCF_3$ 或 SF_5 基团; 和

[0221] Z 是 $C-R_{13b}$ 残基。

[0222] 在本发明的又一实施方式中, 与 1-芳基吡唑相组合的上述式 (II) 化合物是式 (IB) 化合物, 其中

[0223] R_{1b} 是甲基, CN 或卤素;

[0224] R_{2b} 是 $S(O)_nR_{14b}$;

[0225] R_{14b} 是 C_1-C_6 -烷基, 或 C_1-C_6 -卤代烷基;

[0226] R_{3b} 是 $-NR_{7b}R_{8b}$,

[0227] R_{7b} 和 R_{8b} 独立地代表氢, C_1-C_6 -烷基, C_1-C_6 -卤代烷基, $-C(O)C_1-C_6$ -烷基, $-S(O)_rCF_3$, C_1-C_6 -酰基或 C_1-C_6 -烷氧羰基残基;

[0228] R_{6b} 是卤素, C_1-C_6 -卤代烷基, 或 C_1-C_6 -卤代烷氧基;

[0229] m, n, q 和 r 彼此独立地代表等于 0 或 1 的整数; 和

[0230] Z 是 $C-R_{13b}$ 残基。

[0231] 在本发明的又一另外实施方式中, 与 1-芳基吡唑相组合的上述式 (II) 化合物是式 (IB) 化合物, 其中

[0232] R_{1b} 是 CN;

[0233] R_{2b} 是 $S(O)_nR_{14b}$;

[0234] R_{14b} 是 CF_3 ;

[0235] R_{3b} 是 $NR_{7b}R_{8b}$;

[0236] R_{7b} 和 R_{8b} 是氢;

[0237] R_{4b} 和 R_{13b} 各自是 Cl;

[0238] R_{6b} 是 CF_3 。

[0239] (该化合物也称为氟虫腓或 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-氨基吡唑)。

[0240] 在本发明的又一实施方式中, 配制剂包含至少一种取代咪唑化合物和至少一种如上文所述的式 (I) 的 1-芳基吡唑, 一种或多种药学上可接受的载体, 和任选的一种或多种结晶抑制剂。

[0241] 在本发明的又一实施方式中, 配制剂包含至少一种如上文所述的式 (II) 的取代咪唑化合物和至少一种如上文所述的式 (I) 的 1-芳基吡唑化合物, 一种或多种药学上可接受

的载体,和任选的一种或多种结晶抑制剂。

[0242] 在本发明的又一实施方式中,配制剂包含上述式(II)化合物和与之组合的至少一种式(I)的1-芳基吡唑,其中 R_1 是氰基, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$,或 $-C(S)NH_2$ 。

[0243] 在配制剂的又一实施方式中,提供式(I)的1-芳基吡唑,其中 R_3 是烷基或卤代烷基。

[0244] 在本发明的一种实施方式中,配制剂包含上述式(II)化合物和与之组合的式(I)的1-芳基吡唑,其中:

[0245] R_1 是氰基, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$,或 $-C(S)NH_2$;和

[0246] R_2 是 $-SCN$,4-5-二氰基咪唑-2-基,或 $-S(O)_mR_{11}$ 。

[0247] 在配制剂的又一实施方式中,提供上述式(II)化合物和与之组合的式(I)的1-芳基吡唑,其中:

[0248] R_1 是氰基, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$,或 $-C(S)NH_2$;

[0249] R_2 是 $-SCN$,4-5-二氰基咪唑-2-基,或 $-S(O)_mR_{11}$;和

[0250] R_3 是烷基或卤代烷基。

[0251] 在本发明的又一实施方式中,提供上述式(II)化合物和与之组合的式(I)的1-芳基吡唑,其中:

[0252] R_1 是氰基;

[0253] R_2 是 $-SCN$,4-5-二氰基咪唑-2-基,或 $-S(O)_mR_{11}$;

[0254] R_3 是烷基或卤代烷基;

[0255] R_4 , R_5 和 R_7 独立地是氢或卤素;和

[0256] Z 是 $C-R_{13}$ 。

[0257] 在本发明的又一实施方式中,配制剂包含上述式(II)化合物和与之组合的至少一种式(I)的1-芳基吡唑,其中:

[0258] R_1 是氰基;

[0259] R_2 是 $-SCN$,4-5-二氰基咪唑-2-基,或 $-S(O)_mR_{11}$;

[0260] R_3 是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤代烷基;

[0261] R_6 是卤素,卤代烷基或 SF_5 ;和

[0262] Z 是 $C-R_{13}$ 。

[0263] 在本发明的一种实施方式中,配制剂包含上述式(II)化合物和与之组合的至少一种式(I)的1-芳基吡唑,其中:

[0264] R_1 是氰基;

[0265] R_2 是 $-S(O)_mR_{11}$;

[0266] R_3 是 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 卤代烷基,或 NR_9R_{10} ;

[0267] R_4 , R_5 和 R_7 独立地是氢或卤素;

[0268] R_6 是卤素, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 卤代烷基或 SF_5 ;

[0269] Z 是 $C-R_{13}$;和

[0270] R_{13} 是卤素或 C_1 - C_4 卤代烷基。

[0271] 在本发明的又一实施方式中,配制剂包含上述式(II)化合物和与之组合的至少一种式(I)的1-芳基吡唑,其中:

[0272] R_1 是氰基;

[0273] R_2 是 $-S(O)_mR_{11}$;

[0274] R_3 是甲基,乙基,丙基,或 C_1 - C_4 卤代烷基;

[0275] R_4 是卤素;

[0276] R_5 和 R_7 是氢;

[0277] R_6 是 C_1 - C_4 卤代烷基;

[0278] Z 是 $C-R_{13}$;

[0279] R_{11} 是 $-CF_3$, $-CClF_2$,或 $-CFCl_2$;和

[0280] R_{13} 是卤素。

[0281] 在本发明的又一实施方式中,配制剂包含上述式(II)化合物和与之组合的至少一种式(I)的1-芳基吡唑,其中:

[0282] R_1 是氰基;

[0283] R_2 是 $-S(O)_mR_{11}$;

[0284] R_3 是甲基或乙基;

[0285] R_4 是氯或氟;

[0286] R_5 和 R_7 是氢;

[0287] R_6 是 $-CF_3$;

[0288] Z 是 $C-R_{13}$;

[0289] R_{11} 是 $-CFCl_2$;和

[0290] R_{13} 是氯或氟。

[0291] 在本发明的又一实施方式中,包含至少一种1-芳基吡唑和至少一种取代咪唑化合物的配制剂包含至少一种上述式(IA)的1-芳基吡唑或其盐,药学上或兽医学上可接受的载体,和任选地至少一种结晶抑制剂。

[0292] 在本发明的又一实施方式中,配制剂包含至少一种上述式(II)取代咪唑和至少一种上述式(IA)的1-芳基吡唑化合物或其盐,药学上或兽医学上可接受的载体,和任选地至少一种结晶抑制剂。

[0293] 在本发明的又一实施方式中,配制剂包含上述式(II)化合物和与之组合的至少一种式(IA)的1-芳基-5-烷基吡唑化合物,其中:

[0294] R_{2a} 是 $-S(O)_mR_{11a}$;

[0295] R_{3a} 是甲基,或乙基;

[0296] R_{4a} 是卤素;

[0297] R_{6a} 是 C_1 - C_4 卤代烷基;

[0298] R_{13a} 是卤素;

[0299] R_{11a} 是 $-CF_3$, $-CClF_2$,或 $-CFCl_2$;和

[0300] m 是0,1或2。

[0301] 在本发明的又一实施方式中,配制剂包含上述式(II)化合物和与之组合的至少一

种式(IA)的1-芳基-5-烷基吡唑化合物,其中:

[0302] R_{2a} 是 $-S(O)_mR_{11a}$;

[0303] R_{3a} 是甲基,或乙基;

[0304] R_{4a} 是卤素;

[0305] R_{6a} 是 C_1-C_4 卤代烷基;

[0306] R_{13a} 是卤素;

[0307] R_{11a} 是 $-CF_3$, $-CClF_2$, 或 $-CFC1_2$; 和

[0308] m 是0, 1或2。

[0309] 在本发明的又一另外实施方式中, 式(IA)化合物是化合物, 其中:

[0310] R_{2a} 是 $-S(O)_mR_{11a}$;

[0311] R_{3a} 是甲基;

[0312] R_{4a} 是 $-Cl$;

[0313] R_{6a} 是 $-CF_3$;

[0314] R_{13a} 是 $-F$;

[0315] R_{11a} 是 $-CFC1_2$; 和

[0316] m 是0, 1或2。

[0317] 在本发明的又一另外实施方式中, 配制剂中的取代咪唑化合物是式(II)化合物, 其中

[0318] X_1 是H, 卤素或 CH_3 ;

[0319] X_2 是H;

[0320] X_3 是H, CH_3 , 卤素, 甲氧基, 氨基, 烯基, 炔基或乙基;

[0321] X_4 是H或 CH_3 ;

[0322] X_5 是H或 CH_3 ;

[0323] X_6 是H或 CH_3 ;

[0324] X_7 是H或 CH_3 ; 和

[0325] X_8 是H。

[0326] 在又一实施方式中, 配制剂中的取代咪唑化合物是式(II)化合物, 其中

[0327] X_1 是H或 CH_3 ;

[0328] X_2 是H;

[0329] X_3 是H, CH_3 , 卤素或甲氧基;

[0330] X_4 是H;

[0331] X_5 是H;

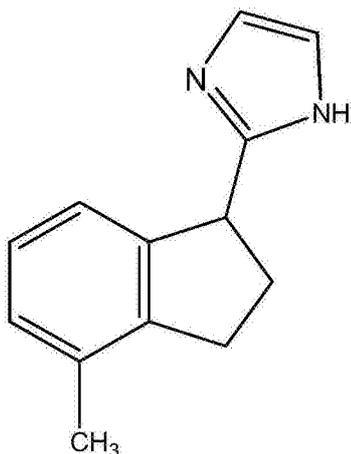
[0332] X_6 是H;

[0333] X_7 是H; 和

[0334] X_8 是H。

[0335] 在本发明的又一实施方式中, 配制剂中的取代咪唑化合物是:

[0336]

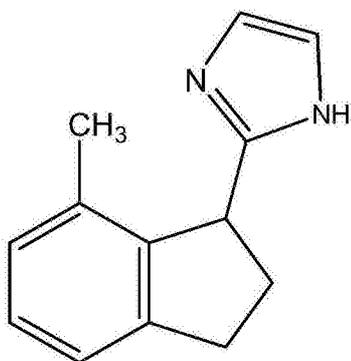


1H-咪唑, 2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茛-1-基)。

[0337] 在本发明的一种实施方式中, 1-芳基吡唑化合物是氟虫腓且取代咪唑化合物是 1H-咪唑, 2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茛-1-基)。

[0338] 在本发明的又一另外实施方式中, 1-芳基吡唑化合物是氟虫腓且取代咪唑化合物如下:

[0339]

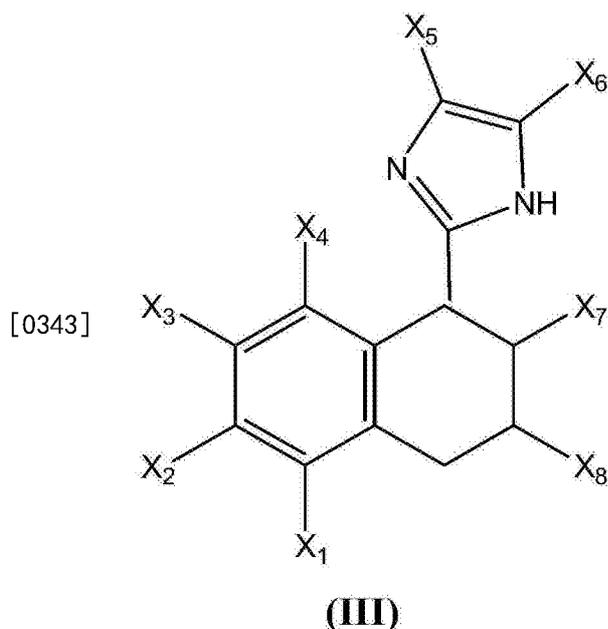


1H-咪唑, 2-(2,3-二氢-7-甲基-1H-茛-1-基)。

[0340] 虑及上述细节, 有关化合物(IA)和(IB)的取代基可能性, 本发明的又一另外方面提供用于处理和预防有需要的动物中的寄生虫的组合物, 其包含:

[0341] (a) 至少一种式(IA)或(IB)的1-芳基-5-烷基吡唑化合物, 如上详述;

[0342] (b) 至少一种式(III)的取代咪唑化合物:



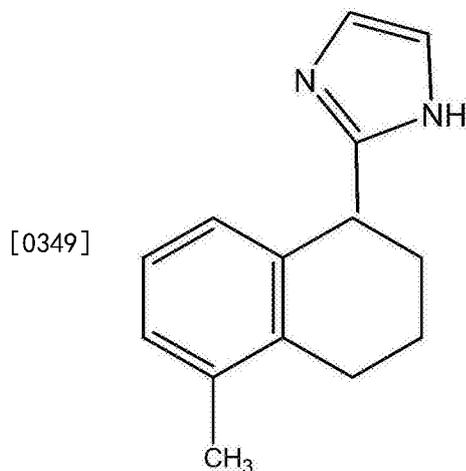
[0344] 其中：

[0345] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ 和 X_8 如上文表2中详述；

[0346] (c)兽医学上可接受的载体；和

[0347] (d)任选的一种或多种结晶抑制剂。

[0348] 在又一方面，本发明的一种实施方式中组合至少一种1-芳基-5-烷基吡唑化合物（例如氟虫腓）和式(III)化合物如下：



[0350] 2-(5,6-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1H-咪唑

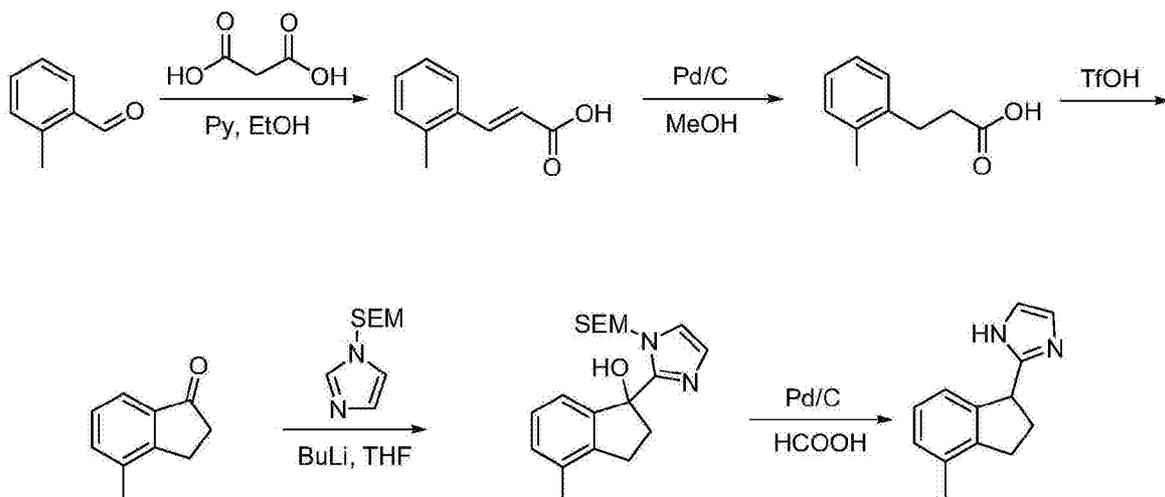
[0351] 和兽医学上可接受的载体和任选的一种或多种结晶抑制剂。

[0352] 制备化合物的方法。

[0353] 制备(IA)和(IB)化合物的方法是已知并且能够在上文引用的有关1-芳基吡唑化合物的参考文献中找到。关于化合物(II)的取代咪唑使用下述程序。

[0354] 下述合成路线用于1H-咪唑,2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茚-1-基)：

[0355]

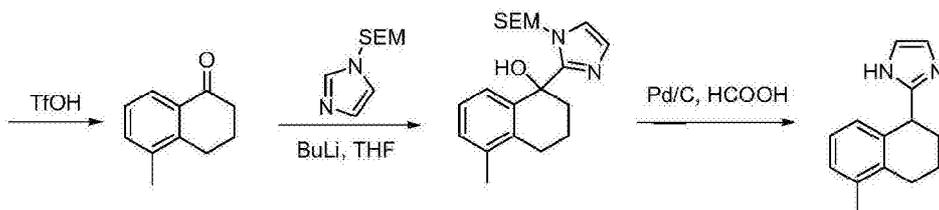
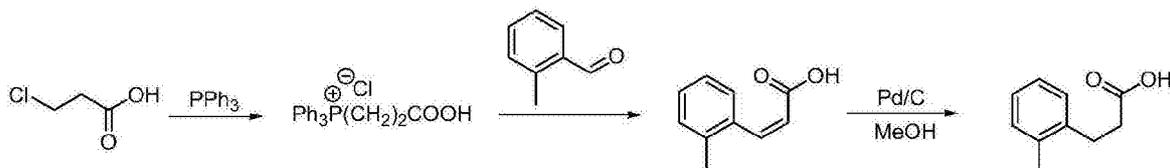


[0356] 简言之,向250-mL圆底烧瓶加入2-甲基苯甲醛(8g,66.58mmol,1.00当量)的乙醇(80mL)溶液,丙二酸(7.6g,73.03mmol,1.10当量),吡啶(5mL)。将所得溶液加热至回流48小时并允许冷却至室温。过滤收集形成的结晶块,用乙醇洗涤。这引起6g(55%)的(E)-3-邻-甲基苯基丙烯酸,是白色固体。然后,向250-mL圆底烧瓶中加入(E)-3-邻-甲基苯基丙烯酸(12g,73.99mmol,1.00当量)的甲醇(80mL)溶液,钯碳(2g,10%)。将氢鼓泡入溶液,所得溶液在室温下搅拌过夜。滤出固体,残余物真空浓缩。这引起12g(98%)的3-邻-甲基苯基丙酸,是无色油状物。随后,将3-邻-甲基苯基丙酸(12g,73.08mmol,1.00当量)的TfOH(70mL)溶液加入250-mL圆底烧瓶。所得溶液在室温下搅拌过夜。然后,加冰水,用DCM萃取。在无水Na₂SO₄干燥上经合并的有机相。在过滤和浓缩之后,残余物加至硅胶柱,EA/PE=1/100至1/50。这引起10.6g(98%)的4-甲基-2,3-二氢茛-1-酮,是白色固体。随后,将1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(270mg,1.36mmol,1.00当量)的四氢呋喃(15mL)溶液加入100-mL3-颈圆底烧瓶。其后在N₂下滴加正-BuLi(0.55mL,2.5M),在-70℃搅拌1小时。向其滴加4-甲基-2,3-二氢茛-1-酮(200mg,1.37mmol,1.00当量)/四氢呋喃(5mL)。在1小时期间内温热反应混合物至室温,继续在室温下搅拌混合物过夜。然后加水,用EA萃取。在无水Na₂SO₄上干燥经合并的有机相。在过滤和浓缩之后,MPLC纯化残余物。这引起250mg(53%)的4-甲基-1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-醇,是无色油状物。最终,将4-甲基-1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(100mg,0.29mmol,1.00当量)的HCOOH(10mL)溶液,钯碳(10mg)加入100mL圆底烧瓶。所得溶液加热至回流过一夜。用碳酸氢钠水溶液的pH值调节至8,用EA萃取。在无水Na₂SO₄上干燥经合并的有机相。在过滤和浓缩之后,MPLC纯化残余物。这引起40mg(67%)的2-(4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-1H-咪唑,是白色固体。LCMS(m/e)199(M+H);¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δppm6.96-7.18(m,3H),6.93(s,2H),4.59(t,J=8.1Hz,1H),2.80-3.00(m,2H),2.50-2.62(m,1H),2.29(s,3H),2.45-2.29(s,1H)。

[0357] 将相同合成路线用于1H-咪唑,2-(2,3-二氢-7-甲基-1H-茛-1-基),除了用3-甲基苯甲醛作为原料而不是2-甲基苯甲醛。

[0358] 下述合成路线用于取代咪唑化合物(III):

[0359]



[0360] 简言之,在 0°C ,向2,3-二甲基苯甲醛(4g,29.81mmol,1.00当量)和(2-羧基乙基)三苯基磷氯化物(12.2g,32.90mmol,1.10当量)的无水THF/DMSO(100mL)1:1混合物溶液加入氢化钠(2.2g,64.17mmol,2.10当量,70%)。在室温下搅拌所得溶液过夜。加水,用浓HCl水溶液将水层酸化至pH1-2,用乙酸乙酯萃取。在无水 Na_2SO_4 上干燥经合并的有机相。在过滤和浓缩之后,将残余物加至硅胶柱上,伴有乙酸乙酯/石油醚=1/8至1/2。这引起2.2g(38%)的(E)-4-(2,3-二甲基苯基)丁-3-烯酸,是无色固体。随后,将(E)-4-(2,3-二甲基苯基)丁-3-烯酸(3.3g,17.35mmol,1.00当量)的甲醇(30mL)溶液,钯碳(0.5g)加入100mL圆底烧瓶。将氢鼓泡入混合物,所得溶液在室温下搅拌过夜。滤出固体,滤液减压浓缩。这引起3.2g(95%)的4-(2,3-二甲基苯基)丁酸,是白色固体。在此之后,将4-(2,3-二甲基苯基)丁酸(3.2g,16.64mmol,1.00当量)的TfOH(50mL)溶液加入100mL圆底烧瓶。所得溶液在室温下搅拌过夜。然后,加冰水,用DCM萃取。在无水 Na_2SO_4 上干燥经合并的有机相。在过滤和浓缩之后,将残余物加至硅胶柱,乙酸乙酯/石油醚=1/6。这引起2.4g(82%)的5,6-二甲基-3,4-二氢喹-1(2H)-酮,是浅黄色固体。随后,将1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑(1.14g,5.75mmol,1.00当量)的四氢呋喃(30mL)溶液加入100mL3-颈圆底烧瓶。此后,加入正-BuLi(2.3mL,2.5M),在 -70°C 搅拌反应混合物1小时。在 -70°C ,向其加入5,6-二甲基-3,4-二氢喹-1(2H)-酮(1g,5.74mmol,1.00当量)。在2小时期间内反应混合物温热至室温。然后,加水,用EtOAc萃取。在无水 Na_2SO_4 上干燥经合并的有机相。在过滤和浓缩之后,通过MPLC纯化残余物。这引起1.5g(69%)的5,6-二甲基-1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,2,3,4-四氢喹-1-酚,是白色固体。LCMS(m/e)373(M+H); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ ppm7.00-7.03(m,2H),6.92(d,J=7.8Hz,1H),6.66(d,J=7.8Hz,1H),4.93(s,1H),4.67-4.75(m,2H),3.30-3.40(m,1H),3.08-3.15(m,1H),2.88-2.98(m,1H),2.52-2.68(m,1H),2.27(s,3H),2.20(s,3H),2.02-2.20(m,3H),1.85-2.00(m,1H),0.78-0.85(m,2H),-0.02(s,9H)。此后,将5,6-二甲基-1-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2-基)-1,2,3,4-四氢喹-1-酚(250mg,0.67mmol,1.00当量)的二氯甲烷(5mL)

溶液,三氟乙酸(5mL)加入100mL圆底烧瓶。在室温下搅拌所得溶液3小时。用碳酸氢钠将溶液的pH值调节至8。所得溶液用二氯甲烷萃取,合并有机层,在无水硫酸钠上干燥。在过滤和浓缩之后,通过MPLC纯化残余物。这引起30mg(18%)的1-(1H-咪唑-2-基)-5,6-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-酚,是黄色固体。LCMS(m/e)359(M+H);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm7.11(d, J=7.6Hz,1H),7.02-7.12(m,3H),6.78(d, J=7.6Hz,1H),5.10(s,1H),4.62-4.72(m,2H),3.30-3.42(m,1H),3.07-3.18(m,1H),2.84-2.95(m,1H),2.54-2.68(m,1H),2.31(s,3H),2.11-2.26(m,3H),1.92-2.01(m,1H),0.83(t, J=8.4Hz,2H),-0.02(s,9H)。最终,将2-(5,6-二甲基-3,4-二氢萘-1-基)-1H-咪唑(100mg,0.45mmol,1.00当量)的甲醇(10mL)溶液,钨碳(20mg,10%)加入100mL圆底烧瓶。将氢鼓泡入溶液,在室温下将所得混合物搅拌过夜。滤出固体,通过MPLC纯化残余物。这引起80mg(78%)的2-(5,6-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1H-咪唑,是白色固体。LCMS(m/e)213(M+H);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ ppm7.02-7.15(m,2H),6.86-6.95(m,3H),4.39(t, J=5.1Hz,1H),2.62-2.75(m,2H),2.20-2.32(m,1H),2.26(s,3H),2.01-2.17(m,1H),1.82-1.98(m,1H),1.62-1.78(m,1H)。

[0361] 处理方法

[0362] 在本发明的又一另外方面,提供用于预防或处理动物中寄生物侵染/感染的方法,包括给予组合物,所述组合物包含有效量的至少一种1-芳基吡啶式(IA)或(IB)化合物和式(II)或式(III)的取代咪唑化合物,和药学上或兽医学上可接受的载体和任选的结晶抑制剂。本发明的组合物或配制剂具有对蚤和蜱的长期持续效力并且还能够快速根除蚤和蜱侵袭。

[0363] 本发明的又一另外方面提供用于处理或预防有需要的动物中的寄生物侵染的方法,包括给予有效量的本发明组合物,所述组合物包含至少一种1-芳基吡啶化合物,至少一种取代咪唑化合物(也即其组合),和任选地至少一种结晶抑制剂;其中1-芳基吡啶和取代咪唑化合物在共同的载体中给予。

[0364] “处理”或“治疗”或“救治”意指将本发明组合物施用或给药至患有寄生物侵染的动物,用于根除侵染正在处理的动物的寄生物或减少该寄生物的数目。应注意,本发明组合物可以用来预防上述寄生物侵染。

[0365] 在本发明的一种实施方式中,1-芳基吡啶化合物是式(IA)或(IB)化合物。在本发明的又一实施方式中,取代咪唑化合物是式(II)或式(III)的取代咪唑化合物。

[0366] 本领域技术人员应认识到本发明方法涵盖与取代咪唑化合物分开地给予1-芳基吡啶化合物,以及与取代咪唑化合物一起给予1-芳基吡啶化合物,尽管两种化合物可以在分开的载体中。例如,1-芳基吡啶化合物可以在动物上与取代咪唑化合物相同的位置给予,或者1-芳基吡啶化合物可以在动物上不同位置给予。另外,1-芳基吡啶化合物可以通过一种给药模式(例如局部、口服、肠胃外等)给予,而取代咪唑化合物可以通过不同给药模式给予。本发明方法也涵盖与取代咪唑化合物同时地或者与取代咪唑化合物按顺序地(即在不同时间)给予1-芳基吡啶化合物。

[0367] 下述方案示范用来试验本发明配制剂对蜱(血红扇头蜱(*Rhipicephalus sanguineus*))侵染的有效性的处理方法,所述配制剂包含1-芳基吡啶化合物和式(II)的取代咪唑化合物。

[0368] 单只狗是研究的实验单元(小猎犬;>12周龄,总体健康良好)。该研究必需的事件

将不晚于第-7天开始。研究的寿命内(in-life)阶段在第44天结束。

[0369] 表3.操作的计划。

[0370]

大约的研究天	事件
在第-7天之前或在第-7天	香波洗净全部狗。 开始适应研究设施。
在第-4天之前或在第-4天	用~50只蜱进行预处理蜱侵染
在第-3天之前或在第-3天	在从用于研究的全部狗除去时计数蜱。
在第-1天之前或在第-1天	出于剂量计算目的称重动物，通过预处理蜱计数分配至处理组。
第-1天	用~50只蜱侵染狗。
至少1次/天，从第0天至试验结束	观察狗的健康状况。
第0天	向处理组2 & 3的狗给予处理。
第0天(在处理之后8小时±1小时)	指计数蜱但是不除去蜱。
第1天(在处理之后24小时±2小时)	指计数蜱但是不除去蜱。
第2天(在处理之后48小时±2小时)	除去时计数蜱。
第7, 14, 21, 28, 35和42天	在侵染箱中用~50只蜱侵染狗。
第7, 14, 21, 28, 35和42天 (在用蜱侵染之后1小时±30分钟)	从侵染箱除去狗，计数侵染箱中的活蜱和死蜱。
第7, 14, 21, 28, 35和42天 (在用蜱侵染之后8小时±1小时)	指计数蜱但是不除去蜱。
第8, 15, 22, 29, 36和43天 (在用蜱侵染之后24±2小时)	指计数蜱但是不除去蜱。

[0371]

大约的研究天	事件
第9, 16, 23, 30, 37和44天 (在用蜱侵染之后48±1小时)	除去时计数蜱。

[0372] 在第-7天之前或在第-7天，用非杀昆虫香波洗净狗。在第-4天或在第-4天之前，出于分配意图，用大约50只血红扇头蜱侵染狗。在第-1, 7, 14, 21, 28, 35和42天用大约50只血红扇头蜱侵染狗。从用蜱侵染的时间直至在侵染之后1小时(±30分钟)，将狗限制在侵染箱中。在处理或侵染之后8小时(±1小时)和24小时(±2小时)的蜱计数完成如下：根据操作计

划,用着手套的手感觉毛发并分开毛发寻找和鉴定蜱,加以计数而并不除去(指计数)。在处理或侵染之后48(±2小时),根据操作计划在除去时计数蜱。根据操作计划,也计数箱中剩余的活蜱和死蜱。个人保护设备和用于蜱计数的设备将被分给处理组,或是一次性的,并且在各处理组间变化。

[0373] 按降序的预处理蜱计数将狗排名。狗形成5个重复组,每组3只狗。具有最高蜱计数的3只狗构成重复组1;随后3只构成重复组2,以此类推。在各重复组内,1只狗随机分配至3个处理组之一。用重复组2至5对此进行重复。施用研究物质:通过分开毛发并直接施用至皮肤,在颅骨基部与肩胛骨之间的颈中线单个点中。

[0374] 蜱计数

[0375] 在处理或侵染之后于8小时(±1小时)和24小时(±2小时),根据操作计划对蜱进行指计数。按操作计划(表3),计数蜱,并在处理或侵染之后于48小时(±2小时)除去蜱。蜱计数值将被转化为其天然对数(计数+1),用于计算处理组在各时间点的几何平均值。相对相对对照平均值的百分比降低用式 $[(C-T)/C] \times 100$ 计算,其中C=对照组的几何平均值和T=处理组的几何平均值。构建研究中的处理组的百分比降低图。

[0376] 用氟虫腓和双甲脞组合的对比研究结果

[0377] 相对未处理的狗和相对如上所述的氟虫腓与双甲脞的组合,比较1-芳基吡唑(也即氟虫腓)和与之组合的式(II)取代咪唑(即1H-咪唑,2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茛-1-基),也称为ML-449)的配制剂对蜱的效力。

[0378] 处理组

[0379] 处理组1中的狗是未经处理的。处理组2接受根据下述计算的氟虫腓:狗体重(kg) $\times 0.067\text{mL/kg}$ = 计算剂量。处理组2也接受根据下述计算的双甲脞:狗体重(kg) $\times 0.040\text{mL/kg}$ = 计算剂量。处理组3接受上述计算的氟虫腓。处理组3也接受ML-449(也即,1H-咪唑,2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茛-1-基),根据下述计算:狗体重(kg) $\times 0.067\text{mL/kg}$ = 计算剂量。

[0380] 施用研究物质:通过分开毛发并直接施用至皮肤,在颅骨基部与肩胛骨之间的颈中线单个点中。氟虫腓和双甲脞在分开的注射器中施用,保持注射器尖端一起密切接近,从而来自两个注射器的物质施用在单个点中。

[0381]

处理组	指数数 第0天 /8hr	指数数 第1天 /24hr	指数数 第7天 /8hr	指数数 第8天 /24hr	指数数 第14天 /8hr	指数数 第15天 /24hr	指数数 第21天 /8hr	指数数 第22天 /24hr	指数数 第28天 /8hr	指数数 第29天 /24hr	指数数 第35天 /8hr	指数数 第36天 /24hr	指数数 第42天 /8hr	指数数 第43天 /24hr
1	24	17	22	12	35	11	29	25	21	15	21	17	15	10
1	18	9	9	4	30	16	22	7	20	20	17	9	21	18
1	9	6	21	13	14	13	15	7	10	10	14	10	21	16
1	17	16	29	16	29	20	31	15	45	34	34	17	31	15
1	13	11	15	10	18	12	17	7	12	6	19	4	16	8
几何平均值	15.4	11.1	17.9	10.1	23.9	14.1	21.9	10.6	18.8	14.5	20.1	10.2	20.1	12.9
2	14	2	0	0	1	0	13	0	10	0	16	2	18	4
2	8	0	0	0	3	1	7	0	7	9	10	4	12	16
2	2	0	0	0	5	0	9	0	10	4	10	5	16	4
2	16	0	0	0	4	0	9	1	17	8	16	12	15	5
2	18	12	0	0	0	0	0	0	7	2	7	3	10	4
几何平均值	9.6	1.1	0.0	0.0	2.0	0.1	5.5	0.1	9.7	3.2	11.3	4.4	13.9	5.6
%降低	38.1	90.2	100.0	100.0	91.7	98.9	75.1	98.6	48.5	77.8	43.8	56.8	30.9	56.3
3	21	8	0	0	7	0	4	0	10	0	24	8	4	1
3	5	1	0	0	0	0	0	0	1	0	9	2	6	0
3	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	21	4
3	7	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	1
3	18	7	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	1	0
几何平均值	10.5	1.7	0.0	0.0	0.5	0.0	0.6	0.1	1.7	0.0	4.4	0.9	4.0	0.8
%降低	32.0	84.6	100.0	100.0	97.8	100.0	97.3	98.6	91.2	100.0	78.2	90.9	80.2	93.6

[0382] 表4. 未处理的狗(处理组1),用氟虫脒和双甲脞(处理组2)处理的狗和用氟虫脒和ML-449(处理组3,也即,氟虫脒与1H-咪唑,2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茛-1-基)组合)处理的

狗的蜱指数。

[0383] 表4数据指出ML-449和与之组合的氟虫腓(处理组3),以及氟虫腓和双甲脒(处理组2)降低蜱指数。此外,ML-449组的蜱指数保持基本上低于氟虫腓和双甲脒组的蜱指数,直至至少43天(例如,ML-449指计数蜱的93.6%降低vs氟虫腓和双甲脒处理组的指计数蜱的56.3%降低)。

[0384] 用来试验本发明化合物的又一筛选方法是蜱接触行为测试(TCBA)。在蜱中引起兴奋性活性的化合物应该增加其运动性,如果存在氟虫腓,则增加寄生物遭遇氟虫腓的机会。

[0385] 对玻璃小瓶中的血红扇头蜱进行TCBA。简言之,用所希望量的试验化合物处理纸盘并置于含约10只蜱的小瓶中。观察蜱的兴奋性反应,但不进行其他刺激评价。

[0386] 从这些观察,确立兴奋性反应的EC₅₀。于处理后4h和24h进行观察。对于TCBA展示低的EC₅₀的化合物,进一步测试其与氟虫腓组合的增加的死亡率。测试结果如下。

[0387]

	双甲脒	得米地曲外消旋物 (Pfizer)	ML-449	2-(5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1H-咪唑
TCBA 测定 EC ₅₀ (@ 24 h, ppm)	1.6	5	6	6
氟虫腓组合 (25ppm) (6h 死亡率) -剂量 (ppm)	12.5	12.5	25	25

[0388] 表5. 双甲脒,得米地曲,和选自化合物(II)(例如,ML-449)和化合物(III)(例如,2-(5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1H-咪唑)的本发明化合物的TCBA结果和组合氟虫腓的结果。

[0389] ML-449(6ppm)和2-(5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1H-咪唑(6ppm)的TCBA EC₅₀值可与双甲脒(1.6ppm)和得米地曲(5ppm)的那些相比。然后,将化合物与氟虫腓(25ppm)相组合,并测试于6小时的100%死亡率。虽然12.5ppm的双甲脒和得米地曲和与之组合的氟虫腓在6小时内产生100%死亡率,但是ML-449和2-(5-甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1H-咪唑则需要25ppm来产生相同效果。又一本发明式(II)化合物,1H-咪唑,2-(2,3-二氢-7-甲基-1H-茚-1-基),报告6ppm的TCBA EC₅₀值(数据未显示)。它并未与氟虫腓组合进行测试。

[0390] 本发明的又一另外方面是用于处理或预防动物中寄生物侵染的试剂盒,包括在共同的兽医学上可接受的载体中的一种或多种1-芳基吡唑化合物和与之组合的一种或多种取代咪唑化合物。

[0391] 另外,1-芳基吡唑和式(II)或式(III)取代咪唑的某些增效组合物可以用试剂盒储存并给予而长时间段不降解,使得动物中寄生物的优异防治成为可能。

[0392] 试剂盒可以包括一个或多个腔中的上述1-芳基吡唑组合物中的任意种,所述腔包含上文描述的兽医学上可接受的载体中的任意种。

[0393] 在一种实施方式中,与1-芳基吡唑化合物组合的兽医学上可接受的载体包括但不限于,C₁-C₁₀醇或其酯(包括乙酸酯比如乙酸乙酯、乙酸丁酯等),C₁₀-C₁₈饱和的脂肪酸或其酯,C₁₀-C₁₈单不饱和的脂肪酸或其酯,脂族二酸的单酯或二酯,甘油单酯(例如甘油单酯),

甘油二酯(例如甘油二酯),甘油三酯(例如甘油三酯比如三乙酸甘油酯),二醇,二醇醚,二醇酯或碳酸二醇酯,各种等级的聚乙二醇(PEGs)或其一醚、二醚、单酯或二酯(例如二甘醇一乙基醚),或者其混合物。

[0394] 在又一实施方式中,兽医学上可接受的载体包括但不限于丙酮,乙腈,苯醇,乙醇,异丙醇,己二酸二异丁基酯,己二酸二异丙基酯(也称为CERAPHYL230),丁基二甘醇,二丙二醇正丁基醚,乙二醇一乙基醚,乙二醇一甲基醚,二丙二醇一甲基醚,液态聚氧乙烯二醇,丙二醇一甲基醚,丙二醇一乙基醚,2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮,二甘醇一乙基醚,三乙酸甘油酯,乙酸丁酯,乙酸辛酯,碳酸亚丙酯,碳酸亚丁酯,二甲亚砜,酰胺包括二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺,或其任意组合。

[0395] 在又一另外实施方式中,兽医学上可接受的载体包括但不限于芳基醚包括烷氧基苯化合物;羧酸酯,包括脂族和芳族羧酸比如苯甲酸酯,和具有多个羧酸盐/酯基团的化合物;脂族酮,饱和脂族酮,环状酮,或其混合物。

[0396] 在又一实施方式中,兽医学上可接受的载体包括但不限于C₁-C₁₀羧酸酯,羧酸苯基酯,羧酸苄基酯,苯甲酸C₁-C₄烷基酯,C₁-C₆饱和脂族酮,及其混合物。

[0397] 在又一另外实施方式中,兽医学上可接受的载体包括但不限于甲氧基苯,乙酸丁酯,乙酸苄酯,甲基异丁基酮,苯甲酸乙酯,苯甲酸苄酯,乙酸辛酯或其混合物。

[0398] 在又一实施方式中,兽医学上可接受的载体包括一种或多种具有约2至约30的介电常数的溶剂。在本发明的其它实施方式中,兽医学上可接受的载体包含具有约2至约40,2至约20,5至约30,或10至约30的介电常数的溶剂。

[0399] 在又一其它实施方式中,兽医学上可接受的载体包含一种或多种具有约2至约15或约3至约10的介电常数的溶剂。在又一另外实施方式中,一种或多种溶剂的介电常数是约3.5至约10。在又一实施方式中,一种或多种溶剂的介电常数是约4至约6.5。

[0400] 在又一实施方式中,兽医学上可接受的载体包括一种或多种具有约2至约30的介电常数的非质子溶剂,优选极性非质子溶剂。在本发明的其它实施方式中,兽医学上可接受的载体包含一种或多种具有约2至约40,2至约20,5至约30,或10至约30的介电常数的非质子溶剂。

[0401] 在又一其它实施方式中,兽医学上可接受的载体包含一种或多种具有约2至约15或约3至约10的介电常数的非质子溶剂。在又一实施方式中,一种或多种非质子溶剂的介电常数是约3.5至约10。在又一实施方式中,一种或多种非质子溶剂的介电常数是约4至约6.5。在某些实施方式中,溶剂是具有上述范围的介电常数的极性非质子溶剂。

[0402] 本发明组合物能够呈适于不同给药形式的各种形式,包括但不限于口服配制剂、可注射配制剂和局部、皮肤或皮下配制剂。

[0403] 本发明组合物可以呈适于口服用途的形式,例如作为饵剂(参见例如美国专利号4,564,631,通过援引并入本文),膳食补充剂,含锭,糖锭,咀嚼剂,片剂,硬或软胶囊,乳液,含水或含油悬浮液,水溶液或油溶液,口服汤剂,可分散粉剂或颗粒剂,糖浆剂或酏剂,肠衣配制剂或糊剂。期望用于口服用途的组合物可以根据本领域用于制备药物组合物已知的任意方法来制备并且所述组合物可以含有选自甜味剂,苦味剂,矫味剂,着色剂和防腐剂的一种或多种试剂以提供药学上美观和好吃的制剂。

[0404] 片剂可以含有活性成分,其与无毒的药学上可接受的适于制备片剂的赋形剂混

合。这些赋形剂可以是例如，惰性稀释剂，比如碳酸钙，碳酸钠，乳糖，磷酸钙或磷酸钠；造粒和崩解剂，例如，玉米淀粉，或藻酸；结合试剂，例如淀粉，明胶或阿拉伯胶，和润滑剂，例如，硬脂酸镁，硬脂酸或滑石，所述片剂可以是未经包覆的或它们可以通过已知技术包覆以延缓在胃肠道中的崩解和吸收并由此提供在更长时间段内的持续作用。例如，可以使用延时物质比如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。它们还可以通过描述于U.S. 专利号4,256,108;4,166,452;和4,265,874(全部通过援引将其全部并入本文)的技术进行包覆以形成用于受控释放的渗透性治疗片剂。

[0405] 口服用途的配制剂可以是硬明胶胶囊，其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或白陶土混合。胶囊还可以是软明胶胶囊，其中活性成分与水或可与水混合的溶剂比如丙二醇、各种PEG和乙醇，或油介质例如花生油、液状石蜡或橄榄油混合。

[0406] 本发明组合物还可以是水包油或油包水乳液形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物质油例如液状石蜡，或者这些的混合物。适宜的乳化剂可以是天然磷脂，例如，大豆卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇脱水物的酯或偏酯，例如去水山梨糖醇单油酸酯，和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。所述乳液还可以含有甜味剂，苦味剂，矫味剂或防腐剂。

[0407] 在配制剂的一种实施方式中，本发明组合物是微乳剂形式。微乳剂良好地适于用作液体载体媒介物。微乳剂是包含水相、油相、表面活性剂和共表面活性剂的四元系统。它们是半透明的和各向同性的液体。微乳剂构成如下：水相在油相中的微滴的稳定分散液，或相反地油相在水相中的微滴的稳定分散液。这些微滴的尺寸小于200nm(而对乳液为1000至100000nm)。界面膜由表面活性(SA)和共表面活性(Co-SA)分子交替构成，其通过降低界面张力使得微乳剂自发形成。

[0408] 在油相的一种实施方式中，油相能够形成自矿物或植物油，形成自不饱和的多糖基化甘油酯或形成自甘油三酯，或另选地形成自所述化合物的混合物。在油相的一种实施方式中，所述油相包含甘油三酯。在油相的又一实施方式中，所述甘油三酯中链甘油三酯，例如C₈-C₁₀辛酸/癸酸甘油三酯。在又一实施方式中，油相将占的%v/v范围选自约2至约15%；约7至约10%；和约8至约9%v/v微乳剂。

[0409] 水相包括，例如水或乙二醇衍生物，比如丙二醇，乙二醇醚，聚乙二醇或甘油。在乙二醇衍生物的一种实施方式中，乙二醇选自丙二醇，二甘醇单乙醚，双丙二醇单乙醚及其混合物。一般地，水相在微乳剂中将占的比例为约1至约4%v/v。

[0410] 用于微乳剂表面活性剂包括二甘醇单乙醚，二丙二醇单甲醚，聚乙二醇化的C₈-C₁₀甘油酯或聚甘油-6二油酸酯。除了这些表面活性剂之外，共表面活性剂还包括短链醇，比如乙醇和丙醇。

[0411] 对于上文讨论的三种组分，即水相、表面活性剂和共表面活性剂来说某些化合物是普通的。然而，从业者的技术水平足以良好地将不同化合物用于相同配制剂各组分。在表面活性剂/助表面活性剂的量的一种实施方式中，助表面活性剂与表面活性剂的比率是约1/7至约1/2。在助表面活性剂的量的又一实施方式中，比率是微乳剂中约25至约75%v/v的表面活性剂和约10至约55%v/v的助表面活性剂。

[0412] 含油悬浮液可以这样配制：将活性成分悬浮于植物油，例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中，或于矿物质油比如液状石蜡中。含油悬浮液可以含有增稠剂，例如，蜂蜡，硬

石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂比如蔗糖,糖精或阿司帕坦,苦味剂,和矫味剂以提供好吃的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂比如维生素C或其它已知防腐剂得以保藏。

[0413] 含水悬浮液可以含有活性物质,其与适于制备含水悬浮液的赋形剂混合。所述赋形剂是助悬剂,例如羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羧基-丙基甲基纤维素,藻酸钠,聚乙烯基吡咯烷酮,黄耆胶和阿拉伯胶;分散或润湿剂可以是天然磷脂,例如卵磷脂,或烯烃氧化物与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七亚乙基氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,比如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇脱水物的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。含水悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂,例如对-羟基苯甲酸酯乙酯,或对-羟基苯甲酸酯正丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种矫味剂,和一种或多种甜味剂或苦味剂,比如上文描述的那些。

[0414] 适于通过加水制备含水悬浮液的可分散粉剂和颗粒剂提供与分散或润湿剂,助悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。适宜的分散或润湿剂和助悬剂诸如上文已经提及的那些。还可以存在额外的赋形剂,例如甜味剂,苦味剂,矫味剂和着色剂。

[0415] 糖浆剂和酏剂可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖进行配制。所述配制剂还可以含有缓和剂、防腐剂、矫味剂或着色剂。

[0416] 在本发明的又一实施方式中,所述组合物能够是糊剂形式。糊剂形式实施方式的实例包括但不限于美国专利号6,787,342和7,001,889中描述的那些,将其各自通过援引并入本文。除了本发明活性剂之外,糊剂还能够含有煅制二氧化硅;粘度调节剂;载体;任选地,吸收剂;和任选地,着色剂,稳定剂,表面活性剂,或防腐剂。

[0417] 制备糊剂配制剂的过程包含下述步骤:

[0418] (a)通过混合将活性剂溶解或分散入载体;

[0419] (b)将煅制二氧化硅加入含有溶解的活性剂化合物的载体并混合直至二氧化硅分散于载体中;

[0420] (c)使得(b)中形成的中间体沉降足以允许在步骤(b)期间包埋的空气逸出的时间;并且

[0421] (d)在搅拌下将粘度调节剂加入至中间体以产生均匀的糊剂。

[0422] 上述步骤是示例性,并非意在限制。例如,步骤(a)可以是最终步骤。

[0423] 在配制剂的一种实施方式中,配制剂是糊剂,其含有活性化合物,蒸气沉积二氧化硅,粘度调节剂,吸收剂,着色剂;和亲水载体,其是三乙酸甘油酯,一甘油酯,甘油二酯,或甘油三酯。所述糊剂也可以包括粘度调节剂,包括但不限于PEG200,PEG300,PEG400,PEG600,一乙醇胺,三乙醇胺,甘油,丙二醇,聚氧乙烯(20)去水山梨糖醇一油酸酯(聚山梨酸酯80或吐温80)或泊洛沙姆(例如Pluronic L81);吸收剂,包括但不限于碳酸镁,碳酸钙,淀粉,或纤维素及其衍生物。

[0424] 可以将着色剂加入本发明配制剂。本发明预期的着色剂是本领域一般已知的那些。特定的着色剂包括例如染料,FD&C蓝色#1铝色淀,焦糖,基于铁氧化物的着色剂或前述中任意的混合物。特别优选的是有机染料和二氧化钛。优选范围包括约0.5%至约25%。

[0425] 组合物可以是无菌可注射溶液或水性或油性悬浮液形式。这些悬浮液可以根据已知技术用上文提及的那些适宜的分散或润湿剂和助悬剂来配制。无菌可注射的制剂还可以

是在无毒的经肠胃外-可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射的溶液或悬浮液,例如是1,3-丁二醇中的溶液。在可使用的可接受的媒介物和溶剂中尤其提及水,林格溶液和等渗氯化钠溶液。还可以使用共溶剂比如乙醇,丙二醇或聚乙二醇。可以使用防腐剂,比如苯酚或苯甲醇。

[0426] 此外,通常将无菌的非挥发油用作溶剂或悬浮介质。出于该意图,可以使用任意温和非挥发油,包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外,脂肪酸比如油酸可用于制备可注射剂。

[0427] 局部、皮肤和皮下配制剂能够包括乳液,霜剂,软膏剂,凝胶,糊剂,粉末,香波,泼浇配制剂,即用配制剂,点注溶液和悬浮液。局部施用本发明化合物或在其中的活性剂中包括至少一种本发明化合物的组合物,点注剂组合物,能够使得本发明化合物分布于动物的腺体(例如皮脂腺)或使得活性剂实现全身性效果(血浆浓度)或遍布整个被毛。在化合物分布于整个腺的情况下所述腺可以充当储库,由此可以存在长期持续效果,例如1-2个月或更长的效果。Cotchet和合作者报告了在点注给药之后氟虫腓,1-芳基吡唑化合物,向小猎犬角质层、有活力的表皮和皮脂腺和上皮层的分布(参见Cochet等人, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1997, 22(3), 211-216)。使用¹⁴C放射标记的药物,该公开展示氟虫腓从施用点移动并分布至整个皮肤,多至处理56天之后其仍然在此被检测到。点注配制剂一般施用在局部区域,其是指并非整个动物的区域。在局部区域的一种实施方式中,该局部是肩部之间。在又一实施方式中,局部区域是条纹,例如从动物头部至尾部的条纹。

[0428] 泼浇剂配制剂描述于例如美国专利号6,010,710,通过援引将其并入本文。泼浇剂配制剂有利地是油性的,并一般包含稀释剂或媒介物,如果活性成分在稀释剂不可溶的,还包含活性成分的溶剂(例如有机溶剂)。泼浇剂配制剂可以给予至牲畜动物比如牛和绵羊。在一种实施方式中,所述过程包括在达到饲养场之前将溶液施用牲畜动物,该施用可能是在宰杀动物之前的最终施用。

[0429] 本发明组合物还能够形成项圈比如描述于美国专利5,885,607的那些,将其通过援引并入本文。在本发明范围内,可以使用通常用来制造项圈的基材。在可能提及的项圈的一种实施方式中,基材基于PVC(聚氯乙烯),如美国专利号3,318,769;3,852,416;4,150,109和5,437,869的描述(通过援引全部并入)和其它乙烯基聚合物。

[0430] 增塑剂可以尤其选自己二酸酯,邻苯二甲酸酯,磷酸酯和柠檬酸酯。在项圈的又一实施方式中,也将一种或多种增塑剂加入PVC,这些增塑剂尤其选自下述化合物:邻苯二甲酸二乙酯,癸二酸二辛酯,己二酸二辛酯,邻苯二甲酸二异癸酯,乙酰基柠檬酸三丁酯,二乙基己基邻苯二甲酸酯,邻苯二甲酸二正丁酯,邻苯二甲酸苄基丁基酯,乙酰基柠檬酸三丁酯,磷酸三甲酚基酯,和磷酸2-乙基己基二苯基酯。

[0431] 在项圈的又一实施方式中,在主要的残余增塑剂和次要的增塑剂存在下使用PVC基材,尤其是根据EP 0 539 295和EP 0 537 998。

[0432] 在次要的增塑剂中可以提及下述产品:乙酰基柠檬酸三乙酯,柠檬酸三乙酯,三乙酸甘油酯,二甘醇一乙基醚,磷酸三苯酯。还可以向其加入普通稳定剂。

[0433] 出于本发明意图,术语外部装置应理解为是指能够外部连接至动物以提供与项圈相同的功能的任意装置。

[0434] 在本发明的一种实施方式中,配制剂中1-芳基吡唑和取代咪唑的组合以约2%至

约55% (w/v); 约10%至约35% w/v; 或约18%至约27% w/v的浓度存在。在本发明的又一实施方式中, 在配制剂中1-芳基吡唑的量以约1%至约25% (w/v); 约5%至约15% (w/v); 或约8%至约12% (w/v)的浓度存在。

[0435] 在本发明的又一实施方式中, 在配制剂中取代咪唑的量是约1%至约30 (w/v); 约5%至约20% (w/v); 或约10%至约15% (w/v)。

[0436] 兽医学上可接受的载体一般包含稀释剂或媒介物, 以及如果活性成分在稀释剂中不可溶、不稳定或降解, 用于活性成分的溶剂(例如有机溶剂)。

[0437] 能够用于本发明中的有机溶剂包括上述的那些, 并且包括但不限于: 乙酰基柠檬酸三丁基酯, 油酸, 脂肪酸酯比如二甲基酯, 己二酸二异丁基酯, 己二酸二异丙基酯(也称为 CERAPHYL230), 酮包括丙酮, 甲基异丁基酮(MIK)和甲基乙基酮等, 乙腈, 苯醇, 甲醇, 乙醇, 异丙醇, 丁醇, 芳族醚比如茴香醚, 丁基二甘醇, 酰胺包括二甲基乙酰胺和二甲基甲酰胺, 二甲亚砜, 丙二醇一甲基醚, 丙二醇一乙基醚, 二丙二醇正丁基醚, 乙二醇一乙基醚, 乙二醇一甲基醚, 单甲基乙酰胺, 二丙二醇一甲基醚, 液态聚氧乙烯二醇类, 丙二醇, 2-吡咯烷酮包括 N-甲基吡咯烷酮, 二乙二醇单乙基醚, 乙二醇, 三乙酸甘油酯, 羧酸C₁-C₁₀酯比如乙酸丁酯或乙酸辛酯, 乙酸苄酯, 芳基酯包括苯甲酸苄酯, 苯甲酸乙酯等, 碳酸亚丙酯, 碳酸亚丁酯, 和邻苯二甲酸二乙酯, 或这些溶剂中至少两种的混合物。

[0438] 在本发明的一种实施方式中, 配制剂的药学上或兽医学上可接受的载体包含C₁-C₁₀醇或其酯(包括乙酸酯比如乙酸乙酯等), C₁₀-C₁₈饱和的脂肪酸或其酯, C₁₀-C₁₈单不饱和的脂肪酸或其酯, 脂族二酸的单酯或二酯, 甘油单酯(例如甘油单酯), 甘油二酯(例如甘油二酯), 甘油三酯(例如甘油三酯比如三乙酸甘油酯), 二醇, 二醇醚, 二醇酯或碳酸二醇酯, 各种等级的聚乙二醇(PEGs)或其一醚、二醚、单酯或二酯(例如二甘醇一乙基醚), 或者其混合物。

[0439] 在本发明的又一实施方式中, 有机溶剂可以包含己二酸二异丙基酯, 二丙二醇一甲基醚, 丙二醇一甲基醚, 2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮, 二甘醇一乙基醚, 三乙酸甘油酯, 乙酸丁酯, 乙酸辛酯, 碳酸亚丙酯, 油酸, 或这些溶剂中至少两种的混合物。

[0440] 在一种实施方式中, 溶剂包括羧酸的C₁-C₁₀酯比如乙酸丁酯或乙酸辛酯。

[0441] 其它溶剂包括二甘醇一乙基醚, 三乙酸甘油酯, 乙酸丁酯和乙酸辛酯, 及其混合物。

[0442] 在某些实施方式中, 有机溶剂具有约2至约35, 约10至约35, 或约20至约30的介电常数。在其它实施方式中, 溶剂具有约2和约20, 或约2和约10的介电常数。该有机溶剂在总组合物中的含量是补充至组合物的100%。如上文所讨论, 具有这些范围内介电常数的有机溶剂一般是非质子溶剂, 比如极性非质子溶剂。

[0443] 载体可以包含溶剂的混合物。在一种实施方式中, 配制剂包含有机溶剂和有机共溶剂。在某些实施方式中, 配制剂包含具有在约300°C之下或在约250°C之下的沸点的共溶剂。在其它实施方式中, 共溶剂具有在约200°C之下, 或在约130°C之下的沸点。在其它实施方式中, 共溶剂具有约2至约40或约10至约40的介电常数。在其它实施方式中, 共溶剂具有约20至约30的介电常数。在本发明的又一另外实施方式中, 共溶剂具有约2至约10的介电常数。

[0444] 在配制剂包含有机溶剂和共溶剂的情况下, 在某些实施方式中共溶剂可以以约1/

15至约1/2的有机共溶剂/有机溶剂重量/重量(W/W)比率存在于组合物中。在某些实施方式中,共溶剂是挥发性的以便充当干燥促进剂,和可与有机溶剂混合并且可以或不与水可混合。

[0445] 溶剂与活性剂化合物及其在该溶剂中的溶解度成比例地使用。应努力实现尽可能小的体积。用媒介物将差异补足至100%。

[0446] 媒介物或稀释剂可以是二甲亚砜(DMSO),二醇衍生物例如丙二醇、二醇醚、聚乙二醇或甘油。作为媒介物或稀释剂,还可以提及植物油比如,但不限于大豆油,花生油,蓖麻油,玉米油,棉花油,橄榄油,葡萄籽油,向日葵油,等;矿物质油比如,但不限于,矿脂,石蜡,有机硅,等;脂族或环状烃或另选地例如中链(比如C₈至C₁₂)甘油三酯。

[0447] 在本发明的又一实施方式中,将加入软化剂或铺展剂或成膜剂。软化剂或铺展剂或成膜剂的一种实施方式是选自下述的那些试剂:

[0448] (a)聚乙烯基吡咯烷酮,聚乙烯醇,乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物,聚乙二醇,苯甲醇,甘露醇,甘油,山梨醇,聚氧乙烯化的去水山梨糖醇酯;卵磷脂,羧甲基纤维素钠,硅油,聚二有机硅氧烷油(比如聚二甲基硅氧烷(PDMS)油),例如含有硅烷醇官能的那些,或45V2油,

[0449] (b)阴离子表面活性剂比如碱性硬脂酸盐,硬脂酸钠、硬脂酸钾或硬脂酸铵;硬脂酸钙,硬脂酸三乙醇胺盐;松香酸钠;硫酸烷基酯的盐(例如硫酸月桂基酯的钠盐和硫酸鲸蜡基酯的钠盐);十二烷基苯磺酸钠,二辛基磺基琥珀酸钠;脂肪酸(例如衍生自椰子油的那些),

[0450] (c)阳离子表面活性剂比如水可溶的式N⁺R'R''R'''Y⁻季铵盐,其中残基R是任选羟基化的烃残基而Y⁻是强酸的阴离子比如卤化物、硫酸和磺酸阴离子;十六烷基三甲基溴化铵属于可以使用的阳离子表面活性剂,

[0451] (d)式N⁺R'R''R'''胺盐,其中R残基是任选羟基化的烃残基;十八烷基胺盐酸盐属于可以使用的阳离子表面活性剂,

[0452] (e)非离子表面活性剂比如去水山梨糖醇酯,其是任选地聚氧乙烯化的(例如聚山梨酯80),聚氧乙烯化的烷基醚;聚氧基丙基化的脂肪醇比如聚氧丙烯-苯乙醚;聚乙二醇硬脂酸酯,蓖麻油的聚氧乙烯化的衍生物,聚甘油酯,聚氧乙烯化的脂肪醇,聚氧乙烯化的脂肪酸,环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物,

[0453] (f)两性表面活性剂比如甜菜碱的经取代的月桂基化合物,和

[0454] (g)这些试剂中至少两种的混合物。

[0455] 在软化剂的量的一种实施方式中,软化剂的使用比例选自约0.1至约10%和约0.25至约5%体积。

[0456] 在本发明的又一实施方式中,组合物可以是即用溶液形式,如例如美国专利号6,395,765的描述,将其通过援引并入本文。除了活性剂化合物之外,即用溶液还能够含有结晶抑制剂,有机溶剂和有机共溶剂。

[0457] 在某些实施方式中,结晶抑制剂能够以约1至约30%(w/v)的比例存在。一般地,结晶抑制剂可以以约1%至约20%(w/v)或约5%至约15%(w/v)的比例存在。可接受的抑制剂是在施用配制剂时加入配制剂中抑制晶体形成的那些。在某些实施方式中,配制剂可以包括充当结晶抑制剂的除本文所列那些的化合物。在这些实施方式中,结晶抑制剂的适用性

可以通过测试来确定：其是否充分抑制晶体形成，从而使得具有10% (w/v)的结晶抑制剂的如上所述在溶剂中含有10% (w/v)的1-芳基吡唑的样品，在璃载玻片于20°C放置24小时的情况下，引起小于20个，优选小于10个晶体。

[0458] 可用于本发明的结晶抑制剂包括但不限于：

[0459] (a)聚乙烯基吡咯烷酮，聚乙烯醇，乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物，2-吡咯烷酮包括N-甲基吡咯烷酮，二甲亚砜，聚乙二醇，苯醇，甘露醇，甘油，山梨糖醇或去水山梨糖醇的聚氧乙烯化的酯；卵磷脂或羧甲基纤维素钠；或丙烯酸衍生物，比如聚甲基丙烯酸酯和衍生自丙烯酸单体的聚合物；和抑制活性剂结晶的如本文描述的溶剂，等；

[0460] (b)阴离子表面活性剂，比如碱性硬脂酸盐(例如硬脂酸钠、钾或铵)；硬脂酸钙或硬脂酸三乙醇胺盐；松香酸钠；硫酸烷基酯的盐，其包括但不限于硫酸月桂基酯的钠盐和硫酸鲸蜡基酯的钠盐；十二烷基苯磺酸钠或二辛基磺基琥珀酸钠；或脂肪酸(例如椰子油)；

[0461] (c)阳离子表面活性剂，比如水可溶的式 $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ 季铵盐，其中R残基是相同或不同的任选羟基化的烃残基而 Y^- 是强酸的阴离子，比如卤化物，硫酸和磺酸阴离子；十六烷基三甲基溴化铵是可以使用的阳离子表面活性剂之一；

[0462] (d)式 $N^+R'R''R'''R''''$ 胺盐，其中R残基是相同或不同的任选羟基化的烃残基；十八烷基胺盐酸盐是可以使用的阳离子表面活性剂之一；

[0463] (e)非离子表面活性剂，比如去水山梨糖醇的任选聚氧乙烯化的酯，例如聚山梨酯80，或聚氧乙烯化的烷基醚；聚乙二醇硬脂酸酯，蓖麻油的聚氧乙烯化的衍生物，聚甘油酯，聚氧乙烯化的脂肪醇，聚氧乙烯化的脂肪酸或环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物；

[0464] (f)两性表面活性剂，比如甜菜碱的取代的月桂基化合物；或者

[0465] (g)上述(a)-(f)所列的化合物中至少两种的混合物。

[0466] 在结晶抑制剂的一种实施方式中，将使用结晶抑制剂配对。上述配对包括，例如高分子类型成膜剂和表面活性剂的组合。这些试剂可以选自上文作为结晶抑制剂提及的化合物。

[0467] 在成膜剂的一种实施方式中，所述试剂是高分子类型，其包括但不限于各种等级的聚乙烯基吡咯烷酮，聚乙烯醇，和乙酸乙烯酯与乙烯基吡咯烷酮的共聚物。

[0468] 在表面活性剂的一种实施方式中，试剂包括但不限于非离子表面活性剂构成的那些。在表面活性剂的又一实施方式中，试剂是去水山梨糖醇的聚氧乙烯化的酯。在表面活性剂的又一另外实施方式中，试剂包括各种等级的聚山梨酸酯，例如聚山梨酸酯80。

[0469] 在本发明的又一实施方式中，成膜剂和表面活性剂能够在上文提及的结晶抑制剂总量的限制范围内以相似或相同量加入。

[0470] 由此构成的配对以值得注意的方式确保这样的目标：在毛皮上不存在结晶以及保持皮肤或兽皮的化妆外观，也即即使在活性物质的高浓度下也没有粘连倾向或粘性外观倾向。

[0471] 配制剂还能够包含期望抑制空气氧化的抗氧化剂，该试剂的存在比例选自由约0.005至约1% (w/v)和约0.01至约0.05% (w/v)组成的范围。

[0472] 在抗氧化剂的一种实施方式中，所述试剂本领域中常规的那些并且包括但不限于丁羟茴醚，丁羟甲苯，抗坏血酸，焦亚硫酸钠，倍酸丙酯，硫代硫酸钠或者它们中不超过两种的混合物。

[0473] 配制助剂是本领域从业者所熟知的并且可以商业购得或通过已知技术获得。这些浓缩的组合物一般通过简单混合如前文所定义的组分来制备。有利地,起始点是在主要溶剂中混合活性物质,然后加入其它成分或助剂。

[0474] 施用体积并不受限,只要给予的物质质量显得是安全和有效的。一般地,施用的体积取决于动物的体型和体重,以及活性剂的浓度,寄生物侵染的程度和给药类型。施用体积的一般数量级是约0.3至约1ml,或约0.3ml至约5ml,或约0.3ml至约10ml。在其它实施方式中,体积可以是约4ml至约7ml。对于较大的动物,体积可以较大,包括但不限于,多至10ml,多至20ml或多至30ml,或更大。在体积的一种实施方式中,体积是对猫的约0.5ml至约1ml的数量级,和对狗的约0.3至约3ml或4ml的数量级,取决于动物体重。

[0475] 在本发明的又一实施方式中,在将溶液施用至哺乳动物或鸟类的情况下,施用根据本发明的点注配制剂还能够提供长期持续的和广谱的效力。点注配制剂提供将浓缩溶液、悬浮液、微乳剂或乳液局部给药用于间隔施用至动物上的位点,一般在两肩之间(点注剂类型溶液)。

[0476] 点注剂配制剂是用于局部递送抗寄生物剂至宿主有限区域的熟知技术。例如,美国专利号5,045,5366,426,333;6,482,425;6,962,713;和6,998,131描述点注剂配制剂,通过援引将其全部并入本文。W001/957715描述用于防治小啮齿类动物中的外源寄生物以及中断或预防由节肢动物或小啮齿类动物引起的疾病的方法,其包括向啮齿类动物的皮肤或毛发施用局部配制剂比如点注剂组合物,也通过援引将其并入本文。

[0477] 对于点注剂配制剂,载体可以是描述于例如U.S.专利号6,426,333的液体载体媒介物。点注剂配制剂的液体载体包括上文描述的有机溶剂和共溶剂,以及本领域已知的其它溶剂中。

[0478] 液体载体媒介物能够任选含有结晶抑制剂比如上述的结晶抑制剂,或其混合物。

[0479] 描述于例如美国专利号7,262,214(并入本文通过援引)的点注剂配制剂可以这样制备:将活性成分溶解于药学上或兽医学可接受的媒介物中。另选地,点注剂配制剂能够通过将活性成分包裹来制备从而将治疗剂的残余物遗留在动物表面。这些配制剂将随组合中的治疗剂重量而变化,所述重量取决于待治疗的宿主动物的种类,感染的严重性和类型和宿主体重。

[0480] 各剂型可以含有约0.5mg至约5g的活性剂。在剂型的一种实施方式中,所述剂量是约1mg至约500mg活性剂,一般为约25mg,约50mg,约100mg,约200mg,约300mg,约400mg,约500mg,约600mg,约800mg,或约1000mg。

[0481] 额外的兽医学/药物活性成分可以与本发明组合物一起使用。在某些实施方式中,额外的活性剂可以包括但不限于杀螨剂,驱蠕虫剂,抗寄生物剂和杀昆虫剂。抗寄生物剂能够包括杀外寄生物剂和杀内寄生物剂。

[0482] 可以包括在本发明组合物中的兽医学药剂是本领域熟知的(参见例如Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005)或The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005))并且包括但不限于阿卡波糖,乙酰丙嗪马来酸酯,对乙酰氨基酚,乙酰唑胺,乙酰唑胺钠,乙酸,醋羟胺酸,乙酰半胱氨酸,阿维A,阿昔洛韦,阿苯达唑,沙丁胺醇硫酸酯,阿芬太尼,别嘌醇,阿普唑仑,烯丙孕素,金刚烷胺,阿米卡星硫酸盐,氨基己酸,氨戊酰胺氢硫酸盐,氨茶碱/茶碱,胺碘酮,阿

米替林,苯磺酸氨氯地平,氯化铵,钼酸铵,阿莫西林,克拉维酸钾,两性霉素B脱氧胆酸盐,基于脂质的两性霉素B,氨苄西林,安普罗铵,抗酸剂(口服),抗蛇毒血清,阿扑吗啡,安普霉素硫酸盐,维生素C,天冬酰胺酶,阿司匹林,阿替洛尔,阿替美唑,苯磺阿曲库铵,阿托品硫酸盐,金诺芬(aurnofin),金硫葡糖,阿扎哌隆,硫唑嘌呤,阿奇霉素,巴氯芬,巴比妥酸盐,贝那普利,倍他米松,氯贝胆碱,比沙可啶,碱式水杨酸,博来霉素硫酸盐,十一烯酸勃地酮,溴化物,甲磺酸溴隐亭,budenoside,盐酸丁丙诺啡,盐酸丁螺环酮,白消安,酒石酸布托啡诺,卡麦角林,鲑鱼降钙素,骨化三醇,钙盐,卡托普利,卡茛西林钠,卡比马唑,卡铂,卡尼汀,卡洛芬,卡维地洛,头孢羟氨苄,头孢唑林钠,头孢克肟,chlorsulon,头孢哌酮钠,头孢噻肟钠,头孢替坦二钠,头孢西丁钠,头孢泊肟酯,头孢他啶,头孢噻吩钠,头孢噻吩,头孢三嗪钠,头孢氨苄,头孢菌素,头孢匹林,炭(活性炭),苯丁酸氮芥,氯霉素,氯氮革,氯氮革+/-克利溴铵,氯噻嗪,马来酸氯苯那敏,盐酸氯丙嗪,氯磺丙脲,金霉素,绒促性素(HCG),铬,西咪替丁,环丙沙星,西沙必利,顺铂,柠檬酸盐,克拉霉素,氯马斯汀富马酸盐,克仑特罗,克林霉素,氯法齐明,盐酸氯米帕明,氯硝西泮,可乐定,氯前列醇钠,氯氮革二钾,氯舒隆,氯唑西林,可待因磷酸盐,秋水仙碱,促皮质激素(ACTH),替可克肽,环磷酰胺,环胞素,赛庚啶,阿糖胞苷,达卡巴嗪,放线菌素D/放线菌素D,达肝素钠,达那唑,丹曲林钠,氨苯砜,地考喹酯,去铁胺甲磺酸盐,地拉考昔,地洛瑞林乙酸盐,去氨加压素乙酸盐,去氧皮质酮特戊酸盐,地托咪定,地塞米松,右泛醇,右雷佐生,右旋糖酐,地西洋,二氮嗪(口服),双氯非那胺,双氯芬酸钠,双氯西林,枸橼酸乙胺嗪,己烯雌酚(DES),二氟沙星,地高辛,双氢速甾醇(DHT),地尔硫革,茶苯海明,二巯丙醇/BAL,二甲亚砷,地诺前列素氨丁三醇,二苯基羟胺,丙吡胺磷酸盐,盐酸多巴酚丁胺,多库酯/DSS,甲磺酸多拉司琼,多潘立酮,盐酸多巴胺,多拉克丁,盐酸多沙普仑,盐酸多塞平,盐酸多柔比星,多西环素,依地酸盐钙二钠,乙二胺四乙酸钙,依酚氯铵,依那普利/依那普利拉,依诺肝素钠,恩氟沙星,硫酸麻黄碱,肾上腺素,依泊汀/红细胞生成素,依立诺克丁,依西太尔,红霉素,盐酸艾司洛尔,环戊丙酸雌二醇,依他尼酸/依他尼酸钠,乙醇(乙醇),依替膦酸钠,依托度酸,依托咪酯,安乐死剂w/戊巴比妥,法莫替丁,脂肪酸(必需/omega),非尔氨酯,芬太尼,硫酸亚铁,非格司亭,非那雄胺,氟虫腈,氟苯尼考,氟康唑,氟胞嘧啶,氟氢可的松乙酸盐,氟马西尼,氟米松,氟尼辛葡甲胺,氟尿嘧啶(5-FU),氟西汀,丙醋氟替卡松,氟伏沙明马来酸盐,甲吡唑(4-MP),呋喃唑酮,呋塞米,加巴喷丁,吉西他滨HCL,庆大霉素硫酸盐,格列美脲,格列吡嗪,高血糖素,糖皮质激素类固醇试剂,氨基葡萄糖/软骨素硫酸盐,谷氨酰胺,格列本脲,甘油(口服),格隆溴铵,戈那瑞林,灰黄霉素,愈创甘油醚,氟烷,谷他血红蛋白-200(oxyglobin®),肝素,羟乙基淀粉,透明质酸钠,胍苯哒嗪,氢氯噻嗪,氢可酮二酒石酸盐,氢化可的松,氢吗啡酮,羟基脲,羟嗪,异环磷酰胺,吡虫啉,咪多卡二丙酸盐,亚胺硫霉素-西司他丁钠,丙米嗪,氨力农乳酸盐,胰岛素,干扰素alfa-2a(人类重组),碘化物(钠/钾),吐根(糖浆),碘泊酸钠,右旋糖酐铁,异氟烷,异丙肾上腺素,异维A酸,异克舒令,伊曲康唑,依维菌素,白陶土/果胶,氯胺酮,酮康唑,酮洛芬,酮咯酸氨丁三醇,乳果糖,亮丙立德,左旋咪唑,左乙拉西坦,左甲状腺素钠,利多卡因,林可霉素,碘塞罗宁钠,赖诺普利,洛莫司汀(CCNU),虱螨脲,赖氨酸,镁,甘露醇,马波沙星,氮芥,美克洛嗪,甲氯芬那酸,美托咪定,中链甘油三酯,醋酸甲羟孕酮,甲地孕酮乙酸盐,美拉索明,褪黑激素,美洛昔康,美法仑,麦啶,巯嘌呤,美罗培南,二甲双胍,美

沙酮,醋甲唑胺,乌洛托品扁桃酸盐/马尿酸盐,甲硫咪唑,甲硫氨酸,美索巴莫,美索比妥钠,甲氨蝶呤,甲氧氟烷,亚甲蓝,哌甲酯,甲泼尼龙,甲氧氯普胺,美托洛尔,metronidazole,美西律,米勃酮,咪达唑仑米尔倍霉素(milbemycin)肼,矿物质油,米诺环素,米索前列醇,米托坦,米托蒽醌,吗啡硫酸盐,莫昔克丁(moxidectin),纳洛酮,癸酸诺龙,萘普生,麻醉药(鸦片)激动剂镇痛药,新霉素硫酸盐,新斯的明,烟酰胺,硝唑尼特,烯啶虫胺,吠喃妥因,硝酸甘油,硝普钠,尼扎替丁,新生霉素钠,制霉菌素,奥曲肽乙酸盐,奥沙拉秦钠,奥美拉唑,昂丹司琼,鸦片止泻药,奥比沙星,苯唑西林钠,奥沙西洋,奥昔布宁氯化物,羟吗啡酮,氧四环素,缩宫素,帕米膦酸二钠,pancrelipase,泮库溴铵,巴龙霉素硫酸盐,paroxetine,青霉素,青霉素类包括青霉素,青霉素G,青霉素V钾,喷他佐辛,戊巴比妥钠,木聚硫钠,己酮可可碱,培高利特甲磺酸酯,苯巴比妥,酚苄明,保泰松,去氧肾上腺素,苯基丙醇胺,苯妥英钠,信息素类,非经肠道磷酸,维生素K1/维生素K-1,匹莫苯,哌嗪,吡利霉素,吡罗昔康,聚硫酸化的糖胺聚糖,泊那珠利,氯化钾,氯解磷定,哌唑嗪,泼尼松龙/泼尼松,扑米酮,普鲁卡因胺,丙卡巴肼,丙氯拉嗪,溴丙胺太林,疮疱丙酸杆菌(propionibacterium acnes)注射剂,丙泊酚,普萘洛尔,硫酸鱼精蛋白,伪麻黄碱,欧车前亲水胶,溴吡斯的明,美吡拉敏马来酸盐,乙胺嘧啶,米帕林,奎尼丁,雷尼替丁,利福平,s-腺苷基-甲硫氨酸(SAMe),盐水/高渗性泻药,司拉克丁(selamectin),司来吉兰/1-得普尼林,舍曲林,司维拉姆,七氟烷,水飞蓟素/水飞蓟,碳酸氢钠,聚磺苯乙烯钠,葡萄糖酸锑钠,硫酸钠,硫代硫酸钠,垂体生长激素,索他洛尔,大观霉素,螺内酯,司坦唑醇,链激酶,链佐星,二巯丁二酸,琥珀酰氯化胆碱,硫糖铝,舒芬太尼柠檬酸盐,磺胺氯达嗪钠,磺胺嘧啶/trimethoprim,磺胺甲噁唑/甲氧苄啶,磺胺地索辛(sulfadimentoxine),磺胺地索辛/奥美普林,柳氮磺吡啶,牛磺酸,替泊沙林,terbinafine,特布他林硫酸盐,睾酮,四环素,硫肿胺钠,维生素B1,硫鸟嘌呤,硫喷妥钠,thiotepa,促甲状腺素,硫姆林,替卡西林二钠,替来他明/唑拉西洋,tilmocsin,硫普罗宁,妥布霉素硫酸盐,妥卡尼,妥拉唑林,托芬那酸,托吡酯,曲马多,曲安奈德,曲恩汀,曲洛司坦,阿利马嗪酒石酸盐w/泼尼松龙,曲吡那敏,泰洛星,urdosiol,丙戊酸,钒,万古霉素,加压素,维库溴铵,维拉帕米,长春碱硫酸盐,长春新碱硫酸盐,维生素E/硒,杀鼠灵钠,赛拉嗪,育亨宾,扎鲁司特,齐多夫定(AZT),乙酸锌/硫酸锌,唑尼沙胺及其混合物。

[0483] 在本发明的一种实施方式中,其它芳基吡唑化合物比如背景部分描述的苯基吡唑是本领域已知的,并且适于与本发明的1-芳基-5-烷基吡唑化合物进行组合。所述芳基吡唑化合物的实例包括但不限于描述于U.S.专利号6,001,384;6,010,710;6,083,519;6,096,329;6,174,540;6,685,954和6,998,131的那些(全部通过援引并入本文,各自授予Merial, Ltd., Duluth, GA)。

[0484] 在本发明的又一实施方式中,可将充当杀螨剂、驱虫剂或杀昆虫剂的一种或多种大环内酯或内酰胺加入本发明组合物。

[0485] 大环内酯包括但不限于,除虫菌素类(ivermectins),比如除虫菌素,地马待克丁,多拉克丁,甲氨基除虫菌素,依立诺克丁,依维菌素,拉替待克丁,lepimectin,司拉克丁(selamectin),ML-1,694,554和米尔倍霉素类(milbemycins),比如milbemyctin,米尔倍霉素(milbemycin)D,莫昔克丁(moxidectin)和奈马克丁。还包括的是所述除虫菌素类和米尔倍霉素类的5-氧代和5-肼衍生物。芳基吡唑化合物与大环内酯的实例包括但不限于

描述于U.S.专利号6,426,333;6,482,425;6,962,713和6,998,131的那些(全部通过援引并入本文-各自授予Merial,Ltd.,Duluth,GA)。

[0486] 大环内酯化合物是本领域已知的并且能够容易地商购获得或通过本领域已知的合成技术获得。可参见广泛存在的技术和商业文献。对于除虫菌素类,依维菌素和除虫菌素,可以参见例如“Ivermectin and Abamectin”,1989,by M.H.Fischer and H.Mrozik, William C.Campbell,published by Springer Verlag.或 **Albers-Schönberg** 等人(1981),“Avermectins Structure Determination”,J.Am.Chem.Soc.,103,4216-4221。对于多拉克丁,可以参见“Veterinary Parasitology”,vol.49,No.1,1993年7月,5-15。对于米尔倍霉素类,可以尤其参见Davies H.G.等人,1986,“Avermectins and Milbemycins”,Nat.Prod.Rep.,3,87-121,Mrozik H.等人,1983,Synthesis of Milbemycins from Avermectins,Tetrahedron Lett.,24,5333-5336,美国专利号4,134,973和EP 0 677 054。

[0487] 大环内酯是天然产物或其半合成的衍生物。除虫菌素类(avermectins)和米尔倍霉素类(milbemycins)的结构是密切相关的,例如,都具有复杂的16-元大环内酯环。天然产品除虫菌素类公开于U.S.专利号4,310,519而22,23-二氢除虫菌素化合物公开于U.S.专利号4,199,569。尤其还提及U.S.专利号4,468,390,5,824,653,EP 0 007 812 A1,U.K.专利说明书1390336,EP 0 002 916,和 新西兰专利号237086。天然米尔倍霉素类描述于U.S.专利号3,950,360以及“*The Merck Index*”12thed.,S.Budavari,Ed.,Merck&Co.,Inc.Whitehouse Station,New Jersey(1996)引用的各种参考文献中。拉替待克丁描述于“*International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances(INN)*”,WHO Drug Information,第17卷,第4期,263-286页,(2003)。这些类别化合物的半合成衍生物是本领域熟知的并且描述于例如U.S.专利号5,077,308,4,859,657,4,963,582,4,855,317,4,871,719,4,874,749,4,427,663,4,310,519,4,199,569,5,055,596,4,973,711,4,978,677,4,920,148和EP 0 667 054。

[0488] 在本发明的又一实施方式中,称为昆虫生长调节剂(IGRs)的杀螨剂或杀昆虫剂类别还能够加入本发明组合物。属于该类的化合物是从业者熟知的并且涵盖宽范围的不同化学类别。这些化合物全都通过干扰昆虫病虫害的发育或生长起作用。昆虫生长调节剂描述于例如U.S.专利号3,748,356,3,818,047,4,225,598,4,798,837,4,751,225,EP 0 179 022或U.K.2 140 010以及U.S.专利号6,096,329和6,685,954(全部通过援引并入本文)。适于使用的IGRs的实例包括但不限于烯虫酯,吡丙醚,烯虫乙酯,灭蝇胺,啉啉脲,虱螨脲,氟酰脲,拟除虫菊酯,甲脞类比如双甲脞和1-(2,6-二氟苯甲酰基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯脲和氟酰脲。

[0489] 在本发明的又一另外实施方式中,还能够将杀成虫剂杀昆虫剂和杀螨剂加入本发明组合物。这些包括除虫菊素(其包括瓜叶菊素I,瓜叶菊素II,茛菊素I,茛菊素II,除虫菊素I,除虫菊素II及其混合物)和拟除虫菊酯,和氨基甲酸酯类(其包括但不限于苯菌灵,氯苯虫威(carbanolate),甲萘威,克百威,甲硫威,速灭威,啉虱威,残杀威,涕灭威,丁酮威,杀线威,氰乙脒威(thiocarboxime)和久效威)。

[0490] 在某些实施方式中,本发明组合物可以包括一种或多种抗线虫剂,包括但不限于苯并咪唑、咪唑并噻唑、四氢嘧啶、有机磷酸酯化合物类别中的活性剂。在某些实施方式中,组合物中可以包括苯并咪唑,包括但不限于,噻菌灵,噻苯咪唑酯,丁苯咪唑,丙氧苯唑,甲

苯咪唑, 氟苯哒唑, 硫苯唑, 硫氧苯唑, 丙硫多菌灵, 环苯达唑, 苯硫氨酯, 硫菌灵及其 o,o -二甲基类似物。

[0491] 在其它实施方式中, 组合物可以包括咪唑并噻唑化合物, 包括但不限于, 驱虫净, 保松噻和丁咪唑。在其它实施方式中, 本发明的组合物可以包括四氢嘧啶活性剂, 包括但不限于, 噻嘧啶, 间酚嘧啶, 和噻烯氢嘧啶。适宜的有机磷酸酯活性剂包括但不限于蝇毒磷, 敌百虫, 皮虫磷, 萘肽磷和敌敌畏, 庚烯磷, 速灭磷, 久效磷, TEPP, 和杀虫畏。

[0492] 在其它实施方式中, 组合物可以包括抗线虫化合物, 吩噻嗪, 作为中性化合物的哌嗪及其各种盐形式, 乙胺嗪, 酚类比如二碘硝基酚, 含砷制剂比如硫乙肿氨酸, 乙醇胺比如苄酚宁, 氯苯磺酸噻苯氧铵, 和甲氧乙吡啶; 菁类染料包括氯化扑蛸灵, 双羟萘酸扑蛸灵和碘二噻宁; 异硫氰酸酯包括对双异硫氰基苯, 苏拉明钠, 酞己炔酯, 和各种天然产品包括, 但不限于, 潮霉素B, α -茴蒿素和红藻氨酸。

[0493] 在其它实施方式中, 本发明的组合物可以包括抗吸虫剂。适宜的抗吸虫剂包括, 但不限于, 米来西类比如米来西D和mirasan; 吡啶酮, 氯硝安定及其3-甲基衍生物, 吡噻硫酮, 胺甲硫蒽酮, 羟胺硫蒽酮, 羟氨喹, 硝硫氰胺, 硝噻哒唑, 硝羟碘苄腈, 本领域已知的各种双酚化合物包括毒菌酚, 硫氯酚, 硫氯酚亚砷和联硝氯酚; 各种防霉胺(salicylanilide)化合物包括三溴柳苯胺, 羟氯柳苯胺, 氯碘酰胺, 雷复沙奈(rafoxanide), 溴硫柳酰胺, 溴氟硝柳胺和氯生太尔; 三氯苯咪唑, 双醋氨苯氧乙醚, clorsulon, 海妥林和吐根碱。

[0494] 也可以有利地用于本发明组合物中的驱绦虫化合物包括但不限于, 各种盐形式的槟榔碱, 丁萘脒, 杀螺胺, 硝异硫氰二苯醚, 巴龙霉素和巴龙霉素II。

[0495] 在又一其它实施方式中, 本发明的组合物可以包括有效对抗节肢动物寄生物的其他活性剂。适宜的活性剂包括, 但不限于, 溴西克林, 氯丹, 滴滴涕, 硫丹, 林丹, 甲氧滴滴涕, 毒杀芬, 溴硫磷, 乙基溴硫磷, 三硫磷, 毒虫畏, 毒死蜱, 巴毒磷, 畜蜱磷, 二嗪磷, 除线磷, 乐果, 敌噁磷, 乙硫磷, 伐灭磷, 杀螟硫磷, 倍硫磷, 磷吡酯(fospirate), 碘硫磷, 马拉硫磷, 二溴磷, 伏杀硫磷, 亚胺硫磷, 辛硫磷, 胺丙畏, 皮蝇磷, stirofos, 烯丙菊酯, 氯氟氰菊酯, 氯氰菊酯, 溴氰菊酯, 氰戊菊酯, 氟氰戊菊酯, 氯菊酯, 苯醚菊酯, 除虫菊素, 苄呋菊酯, 苯甲酸苄酯, 二硫化碳, 克罗米通, 除虫脲, 二苯胺, 双硫仑, 异冰片基氰硫基乙酸酯, 烯虫酯, 舒非仑, pirenonylbutoxide, 鱼藤酮, 乙酸三苯基锡, 氢氧化三苯基锡, 避蚊胺, 避蚊酯, 和化合物1, 5a, 6, 9, 9a, 9b-六氢-4a(4H)-二苯并呋喃甲醛(MGK-11), 2-(2-乙基己基)-3a, 4, 7, 7a-四氢-4, 7-桥亚甲基-1H-异吲哚-1, 3(2H)二酮(MGK-264), 二丙基-2, 5-吡啶二羧酸酯(MGK-326)和2-(辛硫基)乙醇(MGK-874)。

[0496] 能够与本发明化合物相组合以形成组合物的抗寄生剂可以是生物学上活性的肽或蛋白质, 包括但不限于缩肽, 其通过刺激属于胰泌素受体类的突触前受体作用于神经肌肉接点引起寄生物的麻痹和死亡。在缩肽的一种实施方式中, 所述缩肽是艾莫德斯(emodepside)(参见Willson等人, Parasitology, Jan. 2003, 126(Pt1):79-86)。

[0497] 能够与本发明化合物相组合以形成组合物的杀昆虫剂能够是取代的吡啶基甲基衍生物化合物比如吡虫啉。该类试剂描述于上文和例如U.S. 专利号4, 742, 060或EP 0 892 060中。从业者的技术水平将足以确定何种单独的化合物可用于本发明配制剂以治疗特别的昆虫感染。

[0498] 在某些实施方式中, 能够与本发明组合物相组合的杀昆虫剂是缩氨脲比如氰氟虫

踪。

[0499] 在又一实施方式中,本发明组合物可以有利地包括异噁唑啉类化合物的一种或多种化合物。这些活性剂描述于W02007/079162,W02007/075459和US2009/0133319,W02007/070606和US2009/0143410,W02009/003075,W02009/002809,W02009/024541,W02005/085216和US2007/0066617和W02008/122375,通过援引将其全部并入本文。

[0500] 在本发明的又一实施方式中,能将结孢酸(nodulisporic acid)及其衍生物(一类已知杀螨剂,驱虫剂,抗寄生剂和杀昆虫剂)加入本发明组合物。这些化合物用来治疗或预防人类和动物中的感染且描述于例如U.S.专利号5,399,582,5,962,499,6,221,894和6,399,786,通过援引将其全部并入本文。组合物可以包括本领域已知结孢酸(nodulisporic acid)衍生物中的一种或多种,包括全部立体异构体,比如描述于上文所引文献中的那些。

[0501] 在又一实施方式中,可将氨基乙腈类(AAD)化合物的驱虫化合物比如monepantel (ZOLVIX)等加入本发明组合物。这些化合物描述于例如W02004/024704;Sager等人,Veterinary Parasitology,2009,159,49-54;Kaminsky等人,Nature vol.452,13March2008,176-181。本发明组合物还可以包括芳基并吡咯-2-基氰基乙基氨基化合物比如描述于Sol1等人的US2008/0312272的那些,将其全部并入本文;和这些化合物的硫代酰胺衍生物,描述于2009年10月20日提交的U.S.专利申请号12/582,486,通过援引并入本文。

[0502] 本发明组合物还可以与副梅花状青霉酰胺(paraherquamide)化合物和这些化合物的衍生物相组合,包括derquantel(参见Ostlind等人,Research in Veterinary Science,1990,48,260-61;和Ostlind等人,Medical and Veterinary Entomology,1997,11,407-408)。副梅花状青霉酰胺类化合物是已知类别的具有对抗某些寄生物的活性的化合物,其包括螺二氧杂环庚二烯并吡啶核心(参见Tet.Lett.1981,22,135;J.Antibiotics1990,43,1380,和J.Antibiotics1991,44,492)。此外,结构上有关的marcfortine类化合物,比如marcfortines A-C,也是已知的并且可以与本发明配制剂相组合(参见J.Chem.Soc.-Chem.Comm.1980,601和Tet.Lett.1981,22,1977)。副梅花状青霉酰胺衍生物的其他描述可以参见例如W091/09961,W092/22555,W097/03988,W001/076370,W009/004432,美国专利5,703,078和美国专利5,750,695,通过援引将其全部并入本文。

[0503] 通常,额外活性剂以约0.1 μ g至约1000mg的剂量包括。更一般地,额外活性剂可以以约10 μ g至约500mg,约1mg至约300mg,约10mg至约200mg或约10mg至约100mg的剂量包括。在本发明的一种实施方式中,额外活性剂以约1 μ g至约10mg的剂量包括。在本发明的其它实施方式中,额外活性剂可以以约5 μ g/kg至约50mg/kg每动物体重的剂量包括。在其它实施方式中,额外活性剂可以以约0.01mg/kg至约30mg/kg,约0.1mg/kg至约20mg/kg,或约0.1mg/kg至约10mg/kg动物体重的剂量存在。在其它实施方式中,额外活性剂可以以约5 μ g/kg至约200 μ g/kg或约0.1mg/kg至约1mg/kg动物体重的剂量存在。在本发明的又一实施方式中,包括的额外活性剂的剂量是约0.5mg/kg至约50mg/kg。

[0504] N-芳基-吡啶化合物/甲脒化合物和额外活性剂的组合的重量比是例如约1/10,000至约10,000/1。更一般地,该比例是约1/100至约10,000/1,约1/1至约1,000/1,或约5/1至约10,000/1,或约5/1至约1,000/1的重量比。然而,本领域普通技术人员将能够根据期望宿主及其用途选择N-芳基-吡啶化合物/取代咪唑化合物和额外活性剂的适当比率。

[0505] 任选地,可以将芳香剂加入任意本发明组合物中。用于本发明的芳香剂包括但不

限于:

[0506] (i)羧酸酯比如乙酸辛酯,乙酸异戊酯,乙酸异丙酯和乙酸异丁酯;

[0507] (ii)香油比如薰衣草油。

[0508] 本发明组合物这样制备:混合适当量的N-芳基-吡唑化合物和取代咪唑化合物,兽医学上可接受的溶剂和任选的结晶抑制剂,成膜剂,气味消散增强剂等,以形成本发明组合物。各种形式(例如片剂,糊剂,泼浇剂,点注剂,项圈等)的组合物能够通过遵循制备上述这些形式的制备方法获得,制备这些形式的说明可参见本领域已知的通常配制剂教材,例如 Remington-The Science and Practice of Pharmacy(21st Edition)(2005),Goodman& Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(11th Edition)(2005)和Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(8th Edition),Allen等人编著,Lippincott Williams&Wilkins,(2005)。

[0509] 本发明配制剂可以含有其它惰性成分比如抗氧化剂,防腐剂,或pH稳定剂。这些化合物是配制剂领域所熟知的。抗氧化剂比如 α 生育酚,抗坏血酸,棕榈酸抗坏血酸酯,富马酸,苹果酸,抗坏血酸钠,焦亚硫酸钠,正没食子酸丙酯,BHA(丁基化的羟基茴香醚),BHT(丁基化的羟基甲苯)-硫代甘油等,可以加入本发明配制剂。一般地,抗氧化剂以按配制剂总重量计约0.01至约2.0%的量加入配制剂,特别优选约0.05至约1.0%。防腐剂比如羟苯酯类(羟苯甲酯或羟苯丙酯)以约0.01至约2.0%的量适宜地用于配制剂中,特别优选约0.05至约1.0%。其它防腐剂包括苯扎氯铵,苜索氯铵,苯甲酸,苜醇,溴硝醇,羟苯丁酯,溴化十六烷基三甲铵,氯己定,氯丁醇,氯甲酚,甲酚,羟苯乙酯,咪脲,羟苯甲酯,酚,苯氧基乙醇,苜基乙醇,乙酸苜基汞,硼酸苜基汞,硝酸苜基汞,山梨酸钾,苜甲酸钠,丙酸钠,山梨酸,硫柳汞等。这些化合物的范围包括约0.01至约5%。

[0510] 还预期稳定化配制剂pH的化合物。再次,所述化合物及其用法是本领域从业者所熟知的。缓冲体系包括例如选自下述的系统:乙酸/乙酸盐,苹果酸/苹果酸盐,柠檬酸/柠檬酸盐,酒石酸/酒石酸盐,乳酸/乳酸盐,磷酸/磷酸盐,甘氨酸/甘氨酸盐,tris,谷氨酸/谷氨酸盐和碳酸钠。

[0511] 本发明组合物以抗寄生物有效量给予,所述决定于给药途径,例如口服、肠胃外、局部等。在本发明的一种实施方式中,本发明组合物作为泼浇剂或点注剂配制剂施用。

[0512] 在本发明各方面中,本发明的化合物和组合物能够针对单独病虫害或其组合进行施用。

[0513] 本发明组合物含有1-芳基吡唑化合物和与之组合的取代咪唑化合物并且可以通过已知方法连续给予用于处理或预防目的。以这种方式,向有需要的动物给予有效量的化合物。“有效量”意指足以根除正在侵染动物的寄生物或降低其数量的本发明组合物的量。一般地,在1至5天的给定时间段,作为单剂量或以分开剂量提供的约0.001至约100mg每kg体重的剂量是令人满意的,但是当然会有更高或更低剂量范围的情况,其也属于本发明范围以内。本领域技术人员完全可以为特定的宿主和寄生物确定特别的给药方案。

[0514] 在一种处理实施方式中,进行处理以便在单一时机向动物给予含有约0.001至约100mg/kg的1-芳基吡唑化合物和取代咪唑化合物的剂量。在又一处理实施方式中,处理是经由直接局部给药比如泼浇剂,即用剂,点注剂,喷雾剂等类型配制剂。可以提供较高的量,用于在动物体内或体表的大大延长的释放。在又一处理实施方式中,用于鸟类和其它小体

型动物的1-芳基吡唑和取代咪唑化合物的量是大于约0.01mg/kg,而在又一实施方式中为了处理小体型鸟类和其它动物,1-芳基-5-烷基吡唑化合物的量是约1至约100mg/kg动物体重。

[0515] 根据本发明的溶液可以用本身已知的任意手段来施用,例如用涂布枪或计量烧瓶。

[0516] 对于组合物的泼浇剂形式,施用体积能够是约0.3至约100mL。在其它实施方式中,泼浇剂配制剂的施用体积可以是约1ml至约100ml或约1ml至约50ml。在其它实施方式中,体积可以是约5ml至约50ml或约10ml至约100ml。

[0517] 在本发明的又一实施方式中,在将溶液施用至哺乳动物或鸟类的情况下,施用根据本发明的点注配制剂还能够提供长期持续的和广谱的效力。点注配制剂提供将浓缩溶液、悬浮液、微乳剂或乳液局部给药用于间隔施用至动物上的位点,一般在两肩之间(点注剂类型溶液)。

[0518] 在又一实施方式中,N-芳基-吡唑化合物和取代咪唑化合物能够组合在相同的溶剂系统中。

[0519] N-芳基-吡唑化合物和取代咪唑化合物的施用会被期望对宽范围的寄生物包括蚤、蜱和螨都具有效力。出人意料的是1-芳基吡唑化合物和取代咪唑化合物的施用引起关于对蜱效力的增效效果。

[0520] 在使用方法的一种实施方式中,包含1-芳基吡唑化合物和取代咪唑化合物的组合物具有约80.0%或更高的对蜱效力,持续至少约43天。在该使用方法的又一实施方式中,包含1-芳基吡唑化合物和取代咪唑化合物的组合物具有约90.0%或更高的对蜱效力,持续至少约43天。在本发明的又一另外实施方式中,包含1-芳基吡唑化合物和取代咪唑化合物的组合物具有约95%或更高的效力,持续至少约43天或更长。在本发明的又一另外实施方式中,包含1-芳基吡唑化合物和取代咪唑化合物的组合物具有约96%或更高的效力,持续至少约43天或更长。在对蜱使用的这些实施方式各自当中,本发明的进一步实施方式是其中1-芳基吡唑化合物是氟虫腈;取代咪唑化合物是1H-咪唑,2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茛-1-基)。在又一实施方式中,1-芳基吡唑化合物是5-烷基取代的1-芳基吡唑化合物而取代咪唑化合物是1H-咪唑,2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茛-1-基)。

[0521] 来自1-芳基吡唑和取代咪唑的相同溶剂系统的各实施方式的组合物增效效果和长期持续效果使得它们适于以1次/月(30天或日历月)或1次/2月(60天或2个日历月)施用呈其可递送形式的组合物。

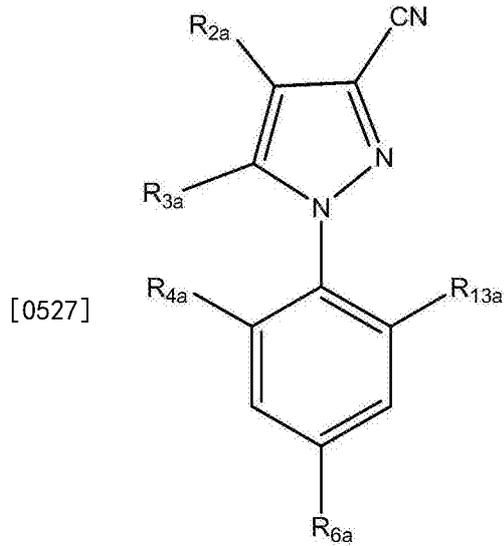
[0522] 能够用本发明组合物处理的动物包括但不限于鸟类和哺乳动物(野生或驯养的),例如牲畜和伴侣动物比如猫,狗,马,鸡,绵羊,山羊,猪,火鸡和牛。在本发明的一种实施方式中,哺乳动物是猫或狗。

[0523] 在给药位置的一种实施方式中,将单一配制剂在动物的局部区域例如双肩之间给予至动物,所述单一配制剂含有在基本是液体的载体中的活性剂,并且其形式使得可能进行单次施用或者以少量几次重复施用。在本发明的一种实施方式中,局部区域具有约10cm²或更大的表面积。在本发明的又一实施方式中,局部区域具有约5和约10cm²的表面积。

[0524] 本发明进一步通过下述编号段落进行描述:

[0525] 1.用于处理或预防动物中的寄生物侵染的兽医学配制剂,包含:

[0526] (a)式(IA)的1-芳基-5-烷基或5-卤代烷基吡唑或其兽医学上可接受的盐,



(IA)

[0528] 其中:

[0529] R_{2a}是-S(O)_mR_{11a};

[0530] R_{3a}是甲基,乙基或C₁-C₄卤代烷基;

[0531] R_{4a}是卤素;

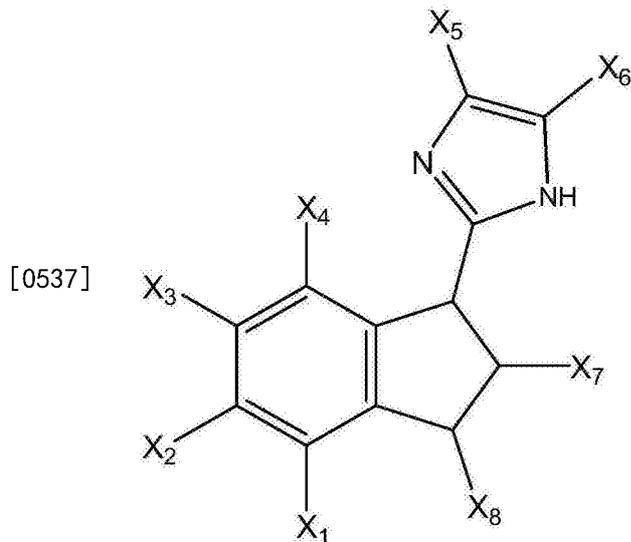
[0532] R_{6a}是C₁-C₄烷基或卤代烷基;

[0533] R_{13a}是卤素;

[0534] R_{11a}是C₁-C₄卤代烷基;和

[0535] m是0,1或2;

[0536] (b)式(II)的取代咪唑化合物,



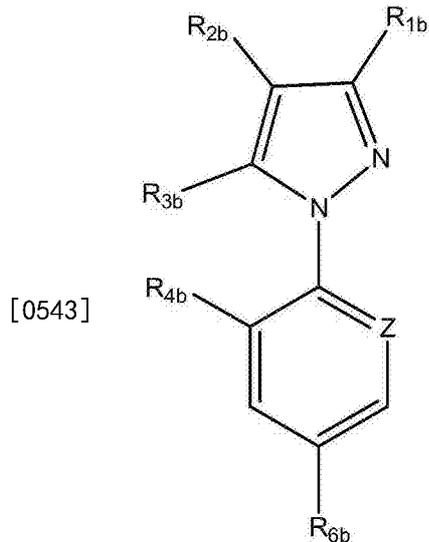
[0538] 其中X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇和X₈如表1中所定义;

[0539] (c)兽医学上可接受的载体;和

[0540] (d)任选的结晶抑制剂。

[0541] 2.用于处理或预防动物中的寄生物侵染的兽医学配制剂,包含:

[0542] (a)式(1B)的1-芳基-5-烷基或5-卤代烷基吡唑或其兽医学上可接受的盐,:



(1B)

[0544] 其中:

[0545] R_{1b}是烷基, CN或卤素;

[0546] R_{2b}是S(O)_nR_{14b}或4,5-二氰基咪唑-2-基或卤代烷基;

[0547] R_{14b}是烷基或卤代烷基;

[0548] R_{3b}是氢, 卤素, -NR_{7b}R_{8b}, -S(O)_mR_{9b}, -C(O)R_{9b}, -C(O)OR_{9b}, 烷基, 卤代烷基, -OR_{10b}或-N=C(R_{11b})(R_{12b});

[0549] R_{6b}是卤素, 卤代烷基, 卤代烷氧基, S(O)_qCF₃或SF₅基团;

[0550] R_{7b}和R_{8b}独立地代表氢, 烷基, 卤代烷基, -C(O)烷基, -S(O)_rCF₃, 酰基或烷氧羰基;
或

[0551] R_{7b}和R_{8b}能够一起形成二价亚烷基残基, 其任选地被一个或两个二价杂原子中断;

[0552] R_{9b}是烷基或卤代烷基;

[0553] R_{10b}是氢, 烷基或卤代烷基;

[0554] R_{11b}是氢或烷基残基;

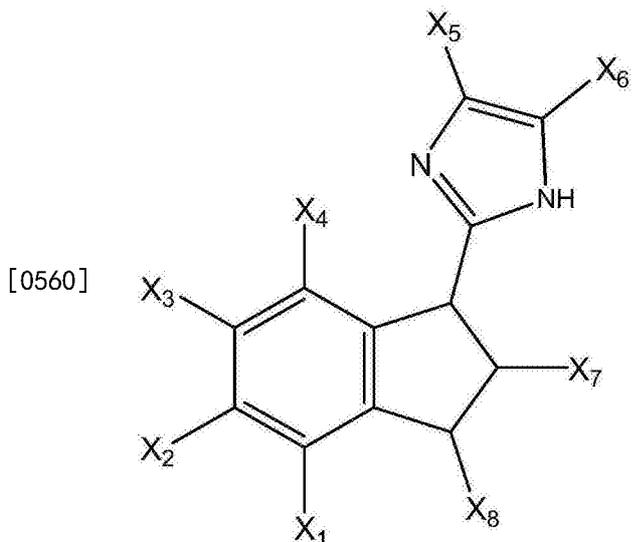
[0555] R_{12b}是任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基基团;

[0556] R_{4b}和R_{13b}彼此独立地代表氢, 卤素, CN或NO₂;

[0557] m, n, q和r彼此独立地代表等于0, 1或2的整数; 和

[0558] Z代表三价氮原子或C-R_{13b}残基, 碳原子的三个其它化合价形成芳族环的一部分;

[0559] (b)式(II)的取代咪唑化合物,



[0561] 其中 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ 和 X_8 如表1中所定义；

[0562] (c)兽医学上可接受的载体；和

[0563] (d)任选的结晶抑制剂。

[0564] 3.段2的组合物，其中：

[0565] R_{1b} 是甲基，CN或卤素；

[0566] R_{2b} 是 $S(O)_nR_{14b}$ ；

[0567] R_{14b} 是 C_1-C_6 -烷基，或 C_1-C_6 -卤代烷基；

[0568] R_{3b} 是 $-NR_{7b}R_{8b}$ ，

[0569] R_{7b} 和 R_{8b} 独立地代表氢， C_1-C_6 -烷基， C_1-C_6 -卤代烷基， $-C(O)C_1-C_6$ -烷基， $-S(O)_rCF_3$ ， C_1-C_6 -酰基或 C_1-C_6 -烷氧羰基残基；

[0570] R_{6b} 是卤素， C_1-C_6 -卤代烷基，或 C_1-C_6 -卤代烷氧基；

[0571] m, n, q 和 r 彼此独立地代表等于0或1的整数；和

[0572] Z 是 $C-R_{13b}$ 残基。

[0573] 4.段2的组合物，其中：

[0574] R_{1b} 是甲基，CN或卤素；

[0575] R_{2b} 是 $S(O)_nR_{14b}$ ；

[0576] R_{14b} 是 C_1-C_6 -烷基，或 C_1-C_6 -卤代烷基；

[0577] R_{3b} 是烷基或卤代烷基；

[0578] R_{6b} 是卤素， C_1-C_6 -卤代烷基，或 C_1-C_6 -卤代烷氧基；

[0579] m, n, q 和 r 彼此独立地代表等于0或1的整数；和

[0580] Z 是 $C-R_{13b}$ 残基。

[0581] 5.段1或2的组合物，其中所述兽医学上可接受的载体包括丙酮，乙腈，苯醇，乙醇，异丙醇，己二酸二异丁基酯，己二酸二异丙基酯，丁基二甘醇，二丙二醇正丁基醚，乙二醇一乙基醚，乙二醇一甲基醚，二丙二醇一甲基醚，液态聚氧乙烯二醇类，丙二醇一甲基醚，丙二醇一乙基醚，2-吡咯烷酮，N-甲基吡咯烷酮，二甘醇一乙基醚，三乙酸甘油酯，乙酸丁酯，乙酸辛酯，碳酸亚丙酯，碳酸亚丁酯，二甲亚砜，酰胺，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，或其任意组合。

[0582] 6. 段1或2的组合物,其中所述兽医学上可接受的载体包含芳基醚,烷氧基苯化合物;脂族羧酸酯,芳族羧酸酯,脂族酮,环状酮,或其混合物。

[0583] 7. 段1或2的组合物,其中所述兽医学上可接受的载体包含甲氧基苯,乙酸丁酯,乙酸苄酯,甲基异丁基酮,苯甲酸乙酯,苯甲酸苄酯,乙酸辛酯,或其混合物。

[0584] 8. 段1或2的组合物,其中所述兽医学上可接受的载体包含具有约2至约30的介电常数的非质子溶剂。

[0585] 9. 段8的组合物,其中所述至少一种具有约2至约30的介电常数的非质子溶剂是C₁-C₁₀羧酸酯,羧酸苯基酯,羧酸苄基酯,苯甲酸C₁-C₄烷基酯,C₁-C₆饱和脂族酮,或其混合物。

[0586] 10. 用于处理和预防动物中寄生物侵染的组合物,包含1-芳基吡唑化合物氟虫腓,取代咪唑化合物1H-咪唑,2-(2,3-二氢-4-甲基-1H-茛-1-基);至少一种兽医学上可接受的载体,和任选的结晶抑制剂。

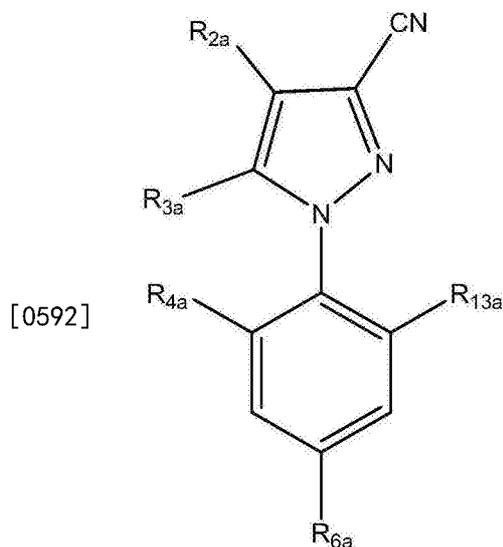
[0587] 11. 用于处理和预防动物中寄生物侵染的组合物,包含1-芳基吡唑化合物氟虫腓,取代咪唑化合物1H-咪唑,2-(2,3-二氢-7-甲基-1H-茛-1-基);至少一种兽医学上可接受的载体,和任选的结晶抑制剂。

[0588] 12. 用于处理或预防动物中寄生物侵染的方法,包括向有需要的动物给予有效量的段1或2的组合物。

[0589] 13. 段12的方法,其中所述1-芳基吡唑化合物和取代咪唑化合物是同时给予的。

[0590] 14. 用于处理或预防动物中的寄生物侵染的兽医学配制剂,包含:

[0591] (a)式(IA)的1-芳基-5-烷基或5-卤代烷基吡唑或其兽医学上可接受的盐,



(IA)

[0593] 其中:

[0594] R_{2a}是-S(O)_mR_{11a};

[0595] R_{3a}是甲基,乙基或C₁-C₄卤代烷基;

[0596] R_{4a}是卤素;

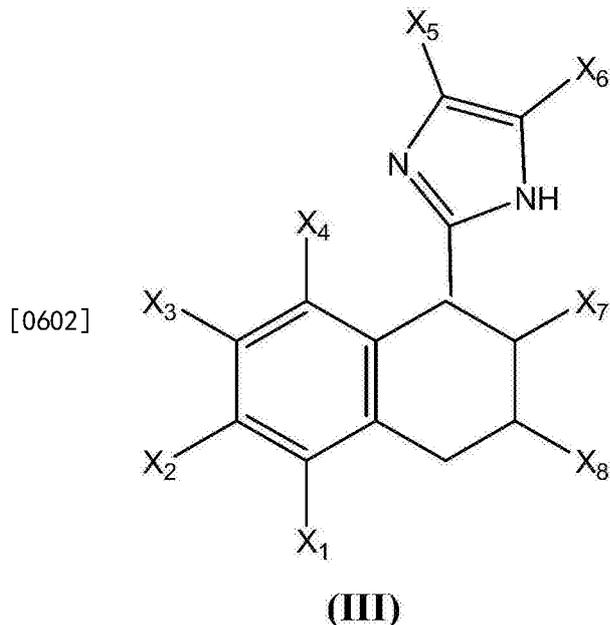
[0597] R_{6a}是C₁-C₄烷基或卤代烷基;

[0598] R_{13a}是卤素;

[0599] R_{11a}是C₁-C₄卤代烷基;和

[0600] m是0,1或2;

[0601] (b)至少一种式(III)的取代咪唑化合物:



[0603] 其中:

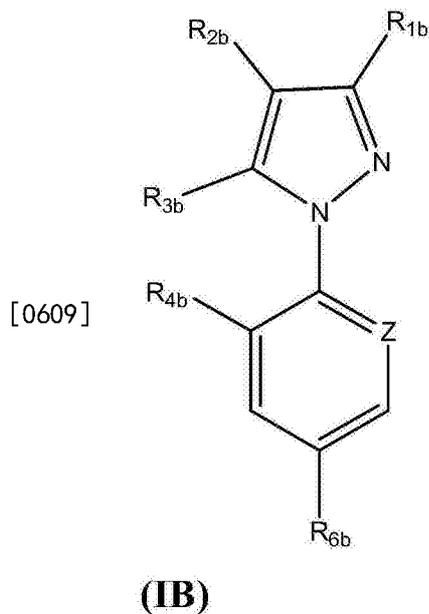
[0604] X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇和X₈如上文表2中详述;

[0605] (c)兽医学上可接受的载体;和

[0606] (d)任选的一种或多种结晶抑制剂。

[0607] 15.用于处理或预防动物中的寄生物侵染的兽医学配制剂,包含:

[0608] (a)式(1B)的1-芳基-5-烷基或5-卤代烷基吡唑或其兽医学上可接受的盐:

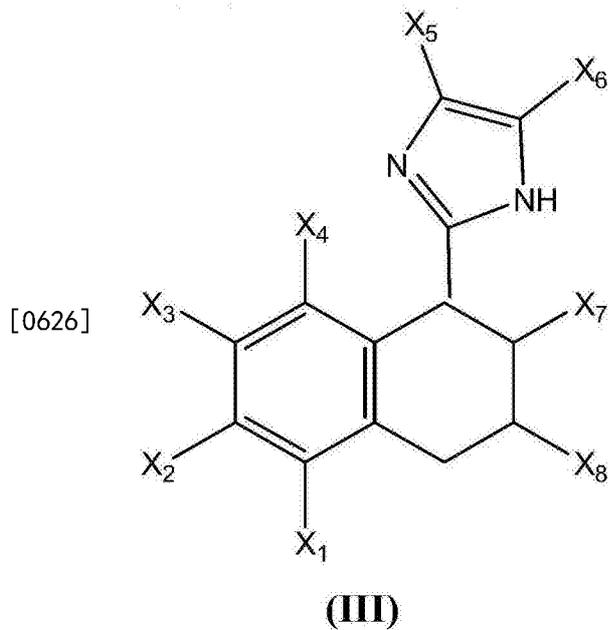


[0610] 其中:

[0611] R_{1b}是烷基,CN或卤素;

[0612] R_{2b}是S(O)_nR_{14b}或4,5-二氰基咪唑-2-基或卤代烷基;

- [0613] R_{14b} 是烷基或卤代烷基；
- [0614] R_{3b} 是氢，卤素， $-NR_{7b}R_{8b}$ ， $-S(O)_mR_{9b}$ ， $-C(O)R_{9b}$ ， $-C(O)OR_{9b}$ ，烷基，卤代烷基， $-OR_{10b}$ 或 $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$ ；
- [0615] R_{6b} 是卤素，卤代烷基，卤代烷氧基， $S(O)_qCF_3$ 或 SF_5 基团；
- [0616] R_{7b} 和 R_{8b} 独立地代表氢，烷基，卤代烷基， $-C(O)$ 烷基， $-S(O)_rCF_3$ ，酰基或烷氧羰基；或
- [0617] R_{7b} 和 R_{8b} 能够一起形成二价亚烷基残基，其任选地被一个或两个二价杂原子中断；
- [0618] R_{9b} 是烷基或卤代烷基；
- [0619] R_{10b} 是氢，烷基或卤代烷基；
- [0620] R_{11b} 是氢或烷基残基；
- [0621] R_{12b} 是任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基基团；
- [0622] R_{4b} 和 R_{13b} 彼此独立地代表氢，卤素CN或 NO_2 ；
- [0623] m, n, q 和 r 彼此独立地代表等于0、1或2的整数；和
- [0624] Z 代表三价氮原子或 $C-R_{13b}$ 残基，碳原子的三个其它化合价形成芳族环的一部分；
- [0625] (b)至少一种式(III)的取代咪唑化合物：



- [0627] 其中：
- [0628] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ 和 X_8 如上文表2中详述；
- [0629] c) 兽医学上可接受的载体；和
- [0630] (d) 任选的一种或多种结晶抑制剂。
- [0631] 16. 段15的组合物，其中：
- [0632] R_{1b} 是甲基，CN或卤素；
- [0633] R_{2b} 是 $S(O)_nR_{14b}$ ；
- [0634] R_{14b} 是 C_1-C_6 -烷基，或 C_1-C_6 -卤代烷基；
- [0635] R_{3b} 是 $-NR_{7b}R_{8b}$ ，
- [0636] R_{7b} 和 R_{8b} 独立地代表氢， C_1-C_6 -烷基， C_1-C_6 -卤代烷基， $-C(O)C_1-C_6$ -烷基， $-S(O)_rCF_3$ ，

C₁-C₆-酰基或C₁-C₆-烷氧羰基残基；

[0637] R_{6b}是卤素，C₁-C₆-卤代烷基，或C₁-C₆-卤代烷氧基；

[0638] m, n, q和r彼此独立地代表等于0或1的整数；和

[0639] Z是C-R_{13b}残基。

[0640] 17.段2的组合物，其中：

[0641] R_{1b}是甲基，CN或卤素；

[0642] R_{2b}是S(O)_nR_{14b}；

[0643] R_{14b}是C₁-C₆-烷基，或C₁-C₆-卤代烷基；

[0644] R_{3b}是烷基或卤代烷基；

[0645] R_{6b}是卤素，C₁-C₆-卤代烷基，或C₁-C₆-卤代烷氧基；

[0646] m, n, q和r彼此独立地代表等于0或1的整数；和

[0647] Z是C-R_{13b}残基。

[0648] 18.段14或15的组合物，其中所述兽医学上可接受的载体包括丙酮，乙腈，苄醇，乙醇，异丙醇，己二酸二异丁基酯，己二酸二异丙基酯，丁基二甘醇，二丙二醇正丁基醚，乙二醇一乙基醚，乙二醇一甲基醚，二丙二醇一甲基醚，液态聚氧乙烯二醇类，丙二醇一甲基醚，丙二醇一乙基醚，2-吡咯烷酮，N-甲基吡咯烷酮，二甘醇一乙基醚，三乙酸甘油酯，乙酸丁酯，乙酸辛酯，碳酸亚丙酯，碳酸亚丁酯，二甲亚砜，酰胺，二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，或其任意组合。

[0649] 19.段14或15的组合物，其中所述兽医学上可接受的载体包含芳基醚，烷氧基苯化合物；脂族羧酸酯，芳族羧酸酯，脂族酮，环状酮，或其混合物。

[0650] 20.段14或15的组合物，其中所述兽医学上可接受的载体包含甲氧基苯，乙酸丁酯，乙酸苄酯，甲基异丁基酮，苯甲酸乙酯，苯甲酸苄酯，乙酸辛酯，或其混合物。

[0651] 21.段14或15的组合物，其中所述兽医学上可接受的载体包含具有约2至约30的介电常数的非质子溶剂。

[0652] 22.段21的组合物，其中所述至少一种具有约2至约30的介电常数的非质子溶剂是C₁-C₁₀羧酸酯，羧酸苯基酯，羧酸苄基酯，苯甲酸C₁-C₄烷基酯，C₁-C₆饱和脂族酮，或其混合物。

[0653] 23.用于处理和预防动物中寄生物侵染的组合物包含1-芳基吡唑化合物氟虫腓，取代咪唑化合物2-(5,6-二甲基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1H-咪唑；至少一种兽医学上可接受的载体，和任选的结晶抑制剂。

[0654] 24.用于处理或预防动物中寄生物侵染的方法，包括向有需要的动物给予有效量的段23的组合物。

[0655] 25.段24的方法，其中1-芳基吡唑化合物和取代咪唑化合物是同时给予的。

[0656] 虽然已如上详细描述了本发明的各种实施方式，应理解通过上述段落定义的本发明并不局限于上文描述中的具体细节，原因是其许多明显变化是可能的而不背离本发明的主旨或范围。