



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월15일
(11) 등록번호 10-2066757
(24) 등록일자 2020년01월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/415 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7016433
- (22) 출원일자(국제) 2012년11월16일
심사청구일자 2017년10월12일
- (85) 번역문제출일자 2014년06월16일
- (65) 공개번호 10-2014-0103958
- (43) 공개일자 2014년08월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/065462
- (87) 국제공개번호 WO 2013/074892
국제공개일자 2013년05월23일
- (30) 우선권주장
61/560,969 2011년11월17일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US7417057 B2
US20050143418 A1*
Veterinary Parasitology Vol.179, no.4,
pp.302-310 (2011. 07. 15)
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
뵤링거 잉겔하임 애니멀 헬스 유에스에이 인코포
레이티드
미국 30096 조지아주 델루스 세털라이트 불러바드
3239
- (72) 발명자
명 찰스 큐
미국 30097 조지아주 존스 크릭 벨크레스트 드라
이브 7158
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 아릴 피라졸 및 치환된 이미다졸을 함유하는 조성물, 그의 방법 및 용도

(57) 요약

본 발명은 치환 이미다졸 화합물과 함께 1-아릴피라졸 화합물을 포함하는, 동물에서 기생충을 방제하기 위한 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 근절, 방제 및 예방하기 위한 개선된 방법을 제공한다.

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

1-아릴피라졸 화합물 피프로닐, 치환 이미다졸 화합물 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일); 하나 이상의 수의학적으로 허용가능한 담체, 및 결정화 저해제를 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 및 예방하기 위한 조성물.

청구항 11

1-아릴피라졸 화합물 피프로닐, 치환 이미다졸 화합물 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-7-메틸-1H-인덴-1-일); 하나 이상의 수의학적으로 허용가능한 담체, 및 결정화 저해제를 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 및 예방하기 위한 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 참고문헌의 포함범위

[0002] 임의의 선행기술의 출원들 및 그곳에 인용되어 있거나 또는 계류 중인 모든 문헌들 (출원 인용 문헌), 및 출원 인용 문헌에서의 인용되거나 또는 참고하고 있는 모든 문헌들, 및 본원에 인용 또는 참조되는 모든 문헌들 (본원에서, 인용 문헌), 및 본원에서 인용된 문헌에서 인용 또는 참조하는 모든 문헌들을 임의의 제조사의 지시사항, 설명, 제품 설명서 및 본원에 언급된 임의의 제품 또는 본원에서 참조하는 임의의 문헌이 본원에 참고문헌으로 포함되며, 본 발명의 실시예 채용될 수 있다.

[0003] 본 출원에서의 임의의 문헌의 인용 또는 식별은 해당 문헌이 본 발명에 선행기술로 이용가능하다는 승인이 아니다.

[0004] 기술 분야

[0005] 본 발명은 외부기생충 또는 내부기생충의 근절을 위한 여타 활성제와 병용하여 1-아릴피라졸을 함유하는 수의학

용 조성물; 외부기생충 또는 내부기생충에 대항하는 상기 조성물의 용도, 및 본 발명의 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 동물의 기생충 침입 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 한 구현예에서, 개선된 안정성을 나타내는 1-아틸피라졸과 치환된 이미다졸의 조합물이 제공되며, 하나 이상의 1-아틸피라졸 및 하나 이상의 치환된 이미다졸을 단일 사용 용기에 포함하고 있는 동물에서의 기생충 침입 치료 또는 예방용 키트가 제공된다.

배경 기술

- [0006] 포유류 및 조류와 같은 동물은 종종 기생충 침입/감염되기가 쉽다. 그러한 기생충은 외부기생충, 예컨대 곤충, 및 내부기생충, 예컨대 사상충 및 여타 벌레일 수 있다. 고양이 및 개와 같은 가축은 종종 하나 이상의 하기 외부기생충으로 감염된다:
- [0007] - 벼룩 (크테노세팔리데스 속 (Ctenocephalides spp.), 예컨대 크테노세팔리데스 펠리스 (Ctenocephalides felis) 등),
- [0008] - 진드기 (리피세팔루스 속 (Rhipicephalus spp.), 익소테스 속 (Ixodes spp.), 데르마센토르 속 (Dermacentor spp.), 암블리오마 속 (Amblyoma spp.), 등),
- [0009] - 응애류 (데모텍스 속 (Demodex spp.), 사르코프테스 속 (Sarcoptes spp.), 오토텍테스 속 (Otodectes spp.), 등),
- [0010] - 이 (트리텍테스 속 (Trichodectes spp.), 케일레티엘라 속 (Cheyletiella spp.), 리그노나투스 속 (Lignonathus spp.) 등),
- [0011] - 모기 (아에테스 속 (Aedes spp.), 쿨룩스 속 (Culux spp.), 아노펠레스 속 (Anopheles spp.) 등) 및
- [0012] - 벼룩 (헤마토비아 속 (Hematobia spp.), 무카스 속 (Musca spp.), 스토록시스 속 (Stomoxys spp.), 데마토비아 속 (Dematobia spp.), 코클리오미아 속 (Coclyomia spp.) 등).
- [0013] 벼룩은 특히 문제거리가 되는데, 이들은 동물 또는 인간의 건강에 부정적으로 영향을 줄 뿐만 아니라, 상당한 심리적인 스트레스를 야기하기 때문이다. 나아가, 벼룩은 또한 동물 및 인간에서 병원체, 예컨대 과실조충 (Dipylidium caninum) 의 운반체이기도 하다.
- [0014] 마찬가지로, 진드기는 또한 동물 또는 인간의 신체적 및 심리적 건강에 해롭다. 그러나, 진드기와 관련한 가장 심각한 문제는 그들이 인간 및 동물에서 병원체의 운반체라는 점이다. 진드기가 일으키는 주된 질병은 보렐리아 (borrelioses) (보렐리아 부르크도르페리 (Borrelia burgdorferi) 에 유발되는 라임 병), 바베시아증 (또는 바베시아 속 (Babesia spp.) 에 의해 유발되는 피로플라즈마병) 및 rickettsioses (Rocky Mountain spotted fever 로도 공지됨) 을 포함한다. 진드기는 또한 숙주에 염증 또는 마비를 일으키는 독소를 분비한다. 종종, 그러한 독소는 숙주에 치명적이다.
- [0015] 나아가, 응애류 및 이는, 이러한 기생충에게 작용하는 활성 물질이 별로 없고 빈번한 처리가 필요하기 때문에, 방제하기가 특히 어렵다.
- [0016] 마찬가지로, 가축도 기생충에 감염되기 쉽다. 예를 들어, 소는 수많은 기생충으로 감염되기 쉽다. 가축에서 매우 유병율이 높은 기생충에는 진드기 속의 부필러스 (tick genus Boophilus), 특히 참진드기류 (소 진드기), 데콜로라투스 (decoloratus) 및 아놀라투스 (annulatus) 가 있다. 부필러스 마이크로플러스 (Boophilus microplus) 와 같은 진드기는 방제하기가 특히 어려운데, 이는 그들이가축이 풀을 뜯는 목초지에 살기 때문이다. 소 및 양에게 있어 심각한 기생충은 하기 수록되었다:
- [0017] - 승저증-유발 파리, 예컨대 데르마토비아 호미니스 (Dermatobia hominis) (브라질에서는 베른 (Berne) 으로도 공지됨) 및 코클리오미아 호미니보락스 (Cochlyomia hominivorax) (금파리); 양 승저증-유발 파리, 예컨대 루실리아 세르카타 (Lucilia sericata), 루실리아 쿠프리나 (Lucilia cuprina) (호주, 뉴질랜드 및 남아프리카에서는 블로우플라이 스트라이크 (blowfly strike) 로도 공지됨). 이들은 그의 애벌레가 동물 기생충인 파리들임;
- [0018] - 플라이즈 프라퍼 (flies proper), 즉 성체가 기생충인 것들, 예컨대 헤마토비아 이리탄스 (Haematobia irritans) (빨파리);
- [0019] - 이, 예컨대 리노그나투스 비톨로룸 (Linognathus vitulorum) 등; 및

[0020] - 진드기, 예컨대 사르코테스 스카비에이 (Sarcoptes scabiei) 및 프소로프테스 오비스 (Psoroptes ovis).

[0021] 화학물의 한 계열로서의 1-아릴피라졸은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 그 계열의 특정 화합물들은 동물 및 식물에 광범위한 해로운 해충 및 기생충에 대해 강력하게 활성인 것으로 나타났다. 예를 들어, 1-아릴피라졸 유도체는 고양이, 개 및 소와 같은 포유류에서의 외부기생충 침입을 예방, 치료 또는 방제하는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 특정 1-아릴피라졸 및 해충에 대한 그의 용도는 미국 특허 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; 및 7,468,381, 7,514,561, 7,517,877, 7,759,381 및 7,834,003 에 기재되어 있다. 참고문헌은 또한 다음과 같다: EP 0 234 119, EP 0 295 117, EP 0 352 944, EP 0 500 209, EP 0 780 378, EP 0 846 686, 및 EP 0 948 485, 이들 전부 본원에 참고문헌으로 포함됨.

[0022] 상기 특허에 정의된 패밀리의 화합물들은 매우 활성이며, 이들 중 한가지인 5-아미노-3-시아노-1-(2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸페닐)-4-트리플루오로메틸술피닐피라졸, 또는 피프로닐이 벼룩 및 진드기를 포함한 해충에 특히 유효하다.

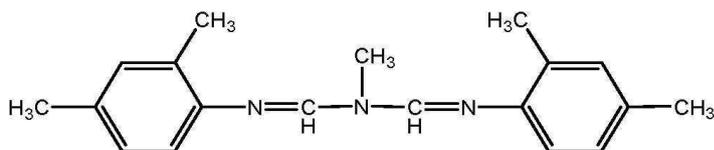
[0023] US 7,759,381 은 피라졸 고리의 5-위치에 알킬 또는 C₁-C₄ 할로알킬기로 치환된 특정한 1-아릴피라졸 화합물을 기재한다. 이들 화합물들은 또한 벼룩 및 진드기에 특히 유효한 것으로 나타났다.

[0024] 이들 화합물들은 농업, 공중위생 및 수의학용 의약과 같은 다양한 분야에서 살충제 및 살진드기제를 포함하는 매우 광범위한 기생충에 대한 활성을 제공한다. 상기 문헌들의 일반적인 교시는 그들 활성 화합물들이 상이한 경로를 통해 투여될 수 있음을 나타내고 있다: 경구, 비경구, 경피 및 국소 경로. 국소 투여는 특히 피부용 용액 (푸어-온 또는 스팟-온), 스프레이, 드렌치, 바스, 샤워, 젯트, 분말, 그리스, 샴푸, 크림 등을 포함한다. 푸어-온 타입 피부용 용액은 경피 투여를 위해 고안될 수 있다.

[0025] 특정 기생충에 대한 특정 아릴피라졸의 유효성에도 불구하고, 기생충에 대해 개선된 효능을 나타내는, 약제학적으로 허용되는 담체 중에 1-아릴피라졸을 함유하는 신규한 제형에 대한 요구가 계속되고 있다.

[0026] 내부 및 외부기생충 침입을 예방, 치료 또는 방제하는 것으로 당업계에 공지된 여타 화합물들에는 밀베마이신 또는 아베르멕틴 유도체가 포함되는데, 여기서 이들은 16-원의 거대고리를 포함하는 천연 또는 반합성 화합물들이다. 아베르멕틴 및 밀베마이신 계열의 화합물들은 광범위한 내부 및 외부 기생충에 대한 강력한 구충제 및 항기생충제이다. 그러한 천연 생성물 아베르멕틴은 Albers-Schonberg 등에게 허여된 미국 특허 4,310,519 에 개시되어 있으며, 22,23-디히드로-아베르멕틴 화합물은 Chabala 등에게 허여된 미국 특허 4,199,569 에 개시되어 있다. 아베르멕틴에 대한 일반적인 논의 및 인간 및 동물에서의 그의 용도에 대한 논의는 문헌 [Aermectin and Abamectin, W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, New York (1989)] 을 참조. 자연 발생적 밀베마이신은 Aoki 등에게 허여된 미국 특허 3,950,360 에 기재되어 있다.

[0027] 또다른 계열의 구충제는, 이에 제한되지 않으나 아미트라즈 (MITABAN[®] Pfizer; POINT-GUARD[®] Intervet; PREVENTIC[®] Virbac; TAKTIC[®] Intervet), 클로르디메포름, 클로로메부포름, 포르메타네이트 및 포름파라네이트를 포함하는 포름아미딘이다. 아미트라즈는 진드기 방제를 위한 살비제로서 유용한 것으로 공지되어 있는 포름아미딘 계열의 진드기구충제/살충제이다. 참고문헌으로는, [Plumb's Veterinary Drug Handbook (Fifth Edition), ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, pg. 34, (2005)] 참조. 포름아미딘 계열의 화합물들은 특징적인 -N=CR-NR'- 부분으로 구분된다. 아미트라즈는 분자 내에 그러한 부분이 2 개 있다는 점에서 포름아미딘 계열의 여타 구성원들과 상이하다. 아미트라즈는 하기의 구조를 갖고 있다:



[0028]

[0029] 아미트라즈를 포함한 포름아미딘 화합물을 함유하는 조성물과 관련된 한가지 문제점은 특정 조건 하에서는 장기간 안정성이 부족하다는 점이다. 예를 들어, 아미트라즈는 예를 들어, 문헌 [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" *Talanta* 48 (1999) 189-199 에 기재된 바와 같이 특정 pH 범위에서 수용액에서 분해하는 것으로 나타났다. 일부 아미트라즈 분해물은 나아가 문헌 [Osborne, M. P., "Actions of Formamidines, Local Anesthetics, Octopamine and 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 Physiology* 23, 190-204 (1985)] 에 기재된 바와 같이 살충 효능을 나타내기도 했다.

[0030] 따라서, 아미트라즈를 포함하는 포름아미딘 구충제는 기생충 침입의 치료 및 예방을 위한 상당한 유용성이 있지만, 시판 수의용 약제학적 제품에 구충제로서 아미트라즈를 사용하는 것과 관련해서는 몇가지 문제점이 있다.

그러한 문제점은 다음과 같은 것들을 포함한다: (1) 특정 pH 값에서 불충분한 안정성: 아미트라즈는 더 높은 pH 값에서 안정한 반면, 아미트라즈는 생리학적 용도와 관련하여 일반적으로 사용되는 pH 범위 (예를 들어, 약 5.0 내지 약 6.0 의 pH) 에서는 시간이 지날수록 가수분해하는 경향이 있음; (2) 아미트라즈는 벼룩 방제에는 유효하지 않음; 및 (3) 아미트라즈를 함유하는 조성물은 일부 구충제 및 특정 담체와의 혼합물에서는 충분히 긴 선반 수명을 제공하지 않을 수 있음. 예를 들어, 아미트라즈를 함유하는 조성물은 조합될 수 있는 여타 구충제에 최적인 특정 용매계에서 충분한 장기간 안정성 (선반 수명) 을 갖지 않을 수 있다.

[0031] 외부기생충에 대해 상승적 효능을 나타내는, 1-아릴-피라졸을 포름아미딘 화합물과 함유하는, 예를 들어 피프로닐을 아미트라즈와 함유하는 조성물은 Boeckh 등에게 허여된 미국 특허 7,531,186 에 기재되어 있으나; 1-아릴 피라졸 및 포름아미딘이 특정 담체 중에 함께 존재하는 조성물의 특정 구현에는 충분히 긴 저장 선반 수명을 갖지 않을 수 있다. 불충분한 장기간 선반 수명에 대한 한가지 가능한 원인은 피프로닐이 약 5.0 내지 약 6.0 의 pH 에서 안정하나, 아미트라즈는 그 pH 범위에서 분해하려는 경향이 있다는 점이다.

[0032] 흥미롭게도, 치환된 이미다졸로 일반적으로 공지되어 있는 또다른 계열의 화합물들은 중간 정도의 살충 활성을 갖는 것으로 나타났다. 이러한 계열의 화합물은 또한 알파-1 및 알파-2 아드레날린 수용체로 공지되어 있다. 알파-1A 아드레노셉터에서 치환된 이미다졸의 부분 아고니스트 활성에 대한 참고문헌은, 예를 들어 [Whitlock et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, (2008), 2930-2934 and Whitlock et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, (2009), 3118-3121].

[0033] Dixon 등에게 허여된 미국 특허 7,417,057 및 그의 분할된 미국 특허 7,767,667 은 이미다졸 유도체를 포함하는 살충성 헤테로사이클을 개시한다. 상기 '057 및 '667 특허의 살충성 헤테로사이클은 고농도 (300 ppm 에서 24 시간) 에서 목화진딧물에 대해 중간정도로 활성인 것으로 나타났다.

[0034] Chubb 등에게 허여된 미국 특허 7,592,362 및 그의 분할 미국 특허 7,825,149 은 벼룩 관련 데이터를 보여주진 않았지만 구충제로서 유용한 것으로 보고한 수백종의 이미다졸 화합물을 개시한다.

[0035] Chubb 등에게 허여된 WO 2010/020896 은 알파 치환 2-벤질 치환 이미다졸, 1-아릴피라졸 (예를 들어, 피프로닐), 및 임의로는 곤충 성장 조절제 (예를 들어, s-메토프렌) 의 배합물을 개시한다. 생체내 제형 시험에서 35 일까지 두면 크레노세팔리데스 펠리스 (*C. felis*) (즉, 고양이 벼룩) 에, 28 일까지 두면 익소테스 리시누스 (*I. ricinus*) (즉, 아주까리 진드기) 에 일부 효능을 나타냈다.

[0036] Chubb 등에게 허여된 WO 2011/092604 는 데미디트라즈, 피프로닐, 산 개질제 및 임의로는 하나 이상의 산화방지제의 배합물을 개시한다.

[0037] 기생충 방제를 위한 화합물들을 합성해 내려는 오늘날까지의 노력에도 불구하고, 당업계에서는 제형물, 저장 방법 및 상승적으로 활성인 제형 중의 동물 구충제를 위한 투여 방법에 대한 수요가 여전히 있다.

[0038] 본 출원에서의 임의의 문헌의 인용 또는 표기는 해당 문헌이 본 출원에 대한 선행기술로서 이용가능함을 허용하는 것이 아니다.

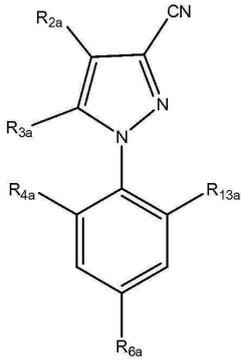
발명의 내용

[0039] 본 발명은 1-아릴피라졸 화합물을 치환된 이미다졸 화합물과 조합하여 함유하는 조성물 및 제형, 고양이, 개, 말, 닭, 양, 염소, 돼지, 칠면조 및 소를 포함하는 동물 (야생동물 또는 가축) 의 기생충 침입의 치료 또는 예방을 위한 제형 및 그의 용도 또는 수의학적 용도를 제공하며, 상기 숙주들로부터 상기 동물들이 통상 갖게 되는 기생충을 제거하려는 목적을 갖고 있다.

[0040] 본 발명은 또한 유효량의 1-아릴피라졸을 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물과 함께 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 놀랍게도, 본원에 기재된 본 발명의 조성물 및 제형은 당업계에 공지된 조성물에 비해 장기간 동안 해로운 기생충에 대해 월등한 안정성 및 상승적 효능을 나타내는 것으로 나타났다. 특히, 본 발명은 놀랍게도 용액 중의 포름아미딘의 불안정성과 관련된 문제점 및 1-아릴피라졸 및 포름아미딘을 함유하는 용액의 불안정성과 관련된 문제점을 극복했다.

[0041] 본 발명의 조성물 또는 제형은 스프레이, 푸어-온 또는 스프레이 제형을 포함하며, 추가로 체외기생충 구제제, 예컨대 곤충 성장 조절제 (IGR), 아베르멕틴 또는 밀베마이신 유도체, 살비제, 피레트로이드 살충제 또는 구충제, 예컨대 벤즈이미다졸 또는 이미다조티아졸을 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명의 한 국면은 화학식 (IA) 의 하나 이상의 1-아릴-5-알킬 또는 1-아릴-5-할로알킬피라졸 화합물:

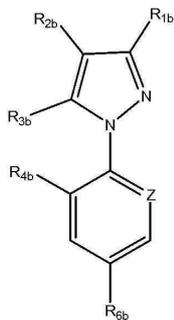


[0043]
[0044] (IA)

[0045] [식 중, 변수 R_{2a}, R_{3a}, R_{4a}, R_{6a} 및 R_{13a} 은 하기에 정의됨],

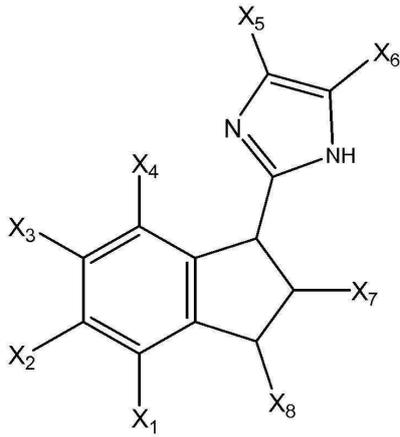
[0046] 을 하기 정의되는 치환된 이미다졸, 수의학적으로 허용가능한 담체, 및 임의로는 하나 이상의 결정화 저해제와의 조합으로 함유하는 조성물을 제공한다.

[0047] 일부 구현예에서, 1-아릴피라졸 화합물은 하기 제시되는 화학식 (IB) 을 갖고 있으며, 여기서 변수 R_{2b}, R_{3b}, R_{4b}, R_{6b} 및 Z 은 하기에 기재되어 있다:



[0048] (IB)

[0049] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물 중의 치환된 이미다졸 화합물은 하기 제시된 화학식 (II) 를 갖고 있으며, 여기서 변수 X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ 및 X₈ 은 하기에 기재되어 있다.

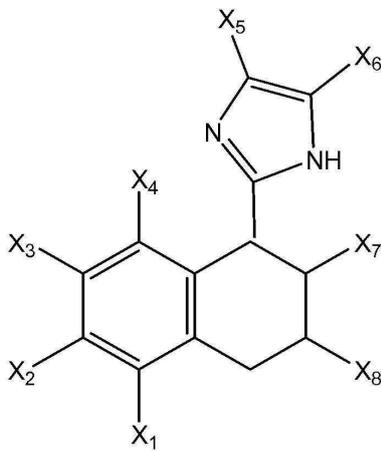


(II)

[0050]

[0051]

또다른 구현예에서, 본 발명의 조성물 중의 치환된 이미다졸 화합물은 하기 제시되는 화학식 (III) 을 갖고 있으며, 여기서 변수 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 및 X_8 는 하기에 기재되어 있다.



(III)

[0052]

[0053]

일부 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 1-아릴피라졸 화합물 및 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물을 수의 학적으로 허용가능한 담체 중에 함유하는 조성물 및 방법을 제공한다. 상기 방법 및 조성물은 기생충에 대해 월등한 활성을 가진 1-아릴피라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물을 함유하는 안정한 상승적 조성물을 수득가능하게 한다. 일부 구현예에서, 1-아릴피라졸 화합물은 피프로닐이며, 치환된 이미다졸 화합물은 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-7-메틸-1H-인덴-1-일)이다. 일부 구현예에서, 1-아릴피라졸 화합물(들)은 통상적인 담체 중에 치환된 이미다졸 화합물(들)과 동시에 투여된다.

[0054]

특정 담체 중의 안정한 1-아릴피라졸 및 치환된 이미다졸 배합물 조성물이 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 담체는 약제학적 또는 수의학적 용도로 허용되는 유전 상수가 약 2 내지 약 30 인 용매를 포함한다. 다른 구현예에서, 담체는 비양자성 용매 또는 극성 비양자성 용매를 포함한다. 또다른 구현예에서, 담체는 유전 상수가 약 2 내지 약 30 인 비양자성 용매 또는 극성 비양자성 용매를 포함한다.

[0055]

본 발명은 또한 용기 내에 공통적인 수의학적으로 허용가능한 담체 중에 하나 이상의 1-아릴피라졸 화합물과 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물과 병용하여 함유하는, 동물에서의 기생충 침입 치료 또는 예방을 위한 키트를 제공한다.

[0056]

따라서, 본 발명의 목적은 발명 내에 해당 출원인이 권리를 보유하고 있는 임의의 선행기술에서 공지된 제품, 그 제품의 제조 방법 또는 그 제품의 사용 방법을 포함하지 않으며, 이로써 임의의 선행기술에서 공지된 제품, 제조 방법 및 사용 방법에 대해서는 권리포기를 개시한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 범위 내에 USPTO (35 U.S.C. § 112, 제 1 조) 또는 EPO (EPC 의 제 83 조) 의 해당 출원인이 권리를 유지하고 있는 임의의 선행기술에서 기재된 제품, 그 제품의 제조 방법 또는 그 제품의 사용 방법에 대한 권리 포기를 개시하고 있는 기재된 사항 및 구현 요건을 충족하지 않는 임의의 제품, 프로세스 또는 그 제품의 제조 또는 사용 방법을 포함하지 않

는 것을 의도로 한다는 것을 추가로 언급한다.

[0057] 상기 및 여타 구현예들은 하기의 상세한 설명에 개시되어 있거나, 또는 그로부터 자명하여 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0058] 본 발명은 하나 이상의 1-아릴피라졸 화합물을 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물(들) 및 수의학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 함유하는 신규하고 신규성있는 조성물 및 제형을 제공한다. 또한, 유효량의 본 발명의 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물의 기생충 감염 및 침입의 치료 또는 예방을 위한 그의 용도도 제공된다. 놀랍게도, 1-아릴피라졸 화합물을 치환된 이미다졸 화합물과 병용하여 함유하는 본원에 기재된 본 발명의 조성물 및 제형은 해로운 기생충에 대해, 일부 구현예에서의 상승적 효능을 포함하여, 월등한 안정성 및 효능을 나타낸다는 것이 발견되었다. 특히, 본 발명은 놀랍게도 여타 제형물과 관련된 문제점들, 예컨대 용액 중 포름아미딘의 장기간 안정성 및 1-아릴피라졸 및 포름아미딘을 특정 담체 중에 함유하는 조성물의 불충분한 선반 수명과 관련된 문제점을 극복한다.

[0059] 본 발명은 하기 특징 중 하나 이상을 포함한다:

[0060] (a) 한 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I) 의 하나 이상의 1-아릴피라졸, 또는 그의 수의학적으로 허용가능한 염을 화학식 (II) 또는 화학식 (III) 의 치환된 이미다졸 및 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 함유하여, 동물 기생충에 대한 월등한 활성 및 개선된 안정성을 나타내는 신규한 수의학적 조성물;

[0061] (b) 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 중에 유효량의 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸, 또는 그의 수의학적으로 허용가능한 염, 및 화학식 (II) 또는 화학식 (III) 의 치환된 이미다졸, 또는 그의 수의학적으로 허용가능한 염을 함유하는 조성물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 동물에서의 기생충 침입의 치료 또는 예방 방법;

[0062] (c) 유효량의 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸, 및 하나 이상의 화학식 (II) 또는 화학식 (III) 의 치환된 이미다졸, 또는 그의 수의학적으로 허용가능한 염을 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 침입의 치료 또는 예방 방법, 여기서 1-아릴피라졸(들) 및 치환된 이미다졸 화합물(들) 은 동시에 투여됨;

[0063] (d) 유효량의 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸 및 화학식 (II) 또는 화학식 (III) 의 하나 이상의 치환된 이미다졸, 또는 그의 수의학적으로 허용가능한 염을 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 침입의 치료 또는 예방 방법, 여기서 1-아릴피라졸(들) 및 치환된 이미다졸(들) 은 동시에 투여되며, 1-아릴피라졸(들) 및 치환된 이미다졸(들) 은 구분되는 담체 중에 존재함;

[0064] (e) 유효량의 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸 및 화학식 (II) 또는 화학식 (III) 의 하나 이상의 치환된 이미다졸, 또는 그의 수의학적으로 허용가능한 염을, 수의학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 투여하는 것을 포함하는, 동물에서의 기생충 침입의 치료 또는 예방 방법, 여기서 1-아릴피라졸(들) 및 치환된 이미다졸(들) 은 1-아릴피라졸 및 치환된 이미다졸을 공통 담체 중에 제공하는 용기를 이용해 동시에 투여됨.

[0065] 본 명세서 및 특허청구범위에서, "함유하다", "함유", "포함" 및 "가짐" 등과 같은 용어는 미국 특허법에서 제공되는 의미를 가질 수 있고, "포괄하다", "포괄" 등을 의미할 수 있으며; "본질적으로 ~ 로 이루어진" 또는 "~ 로 본질적으로 이루어진" 등은 미국 특허법에서 제공되는 의미를 가질 수 있고, 상기 용어는 제약을 두지 않는 것으로, 언급된 바 있는 기본적인 또는 신규한 특징들이 언급되는 것이 추가로 존재함으로 인해 변화하지 않는 한 추가로 언급되는 것이 더 존재할 수 있음을 포함하며, 단 선행기술의 구현예는 제외된다.

[0066] 본 개시내용 및 본 발명의 특허청구범위 또는 문단에서, 본 발명의 화합물들은 그의 모든 입체이성질체 및 결정 형태 (수화된 형태, 다형성 형태 및 15 중량% 이하의 결정 구조를 가진 비정질 형태를 포함) 을 포함하는 것을 의도로 한다.

정의

[0068] 본원에 사용된 용어는 달리 언급되지 않는 한 그의 통상적 의미를 나타낸다. 화학식 (I) 또는 (II) 의 변수 정의에서 언급되는 유기적 부분들 - 예컨대 용어 할로겐 - 은 개별적인 기 구성원들의 개별적 나열에 대한 집합적 용어이다. 접두어 C_n-C_m 는 각 경우 기 내에 가능한 탄소 원자의 수를 표기한다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "동물" 은 모든 포유류, 조류 및 어류를 포함하는 것으로 이용되며, 또한 모든 척추동물은

포함한다. 동물에는, 이에 제한되지 않지만, 인간, 고양이, 개, 소, 닭, 소, 사슴, 염소, 말, 리마, 돼지, 양 및 야크가 포함된다. 이는 또한 배아 및 태아 단계를 포함한 모든 발생 단계 중의 동물을 포함한다.

[0070] 용어 "알킬" 은 1 내지 20 개의 원자를 포함하고 있는 포화 선형, 분지형, 시클릭, 1 차, 2 차 또는 3 차 탄소 수소를 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ 또는 C₁-C₄ 알킬기를 포함할 것이다. C₁-C₁₀ 알킬의 예시는, 이에 제한되지 않으나, 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 헵틸, 옥틸, 2-에틸헥실, 노닐 및 데실, 및 이들의 이성질체를 포함할 것이다. C₁-C₄-알킬은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필 또는 1,1-디메틸에틸을 의미한다.

[0071] 알킬에 포함되는 시클릭 알킬기는 "시클로알킬" 로 지칭될 수 있으며, 단일 또는 축합 고리를 가진 3 내지 10 개의 탄소 원자가 있는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 시클로알킬기는 C₄-C₇ 또는 C₃-C₄ 시클릭 알킬기를 포함한다. 시클로알킬기의 비제한적 예시는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등을 포함한다.

[0072] 본원에 기재된 알킬 및 시클로알킬기는 비치환이거나 또는, 알킬, 할로, 할로알킬, 히드록실, 카르복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 알킬- 또는 디알킬아미노, 아미도, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 아지도, 티올, 이미노, 술폰산, 설페이트, 술포닐, 술포닐, 술포닐, 술포모닐, 에스테르, 포스포닐, 포스피닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할라이드, 무수물, 옥심, 히드록진, 카르바메이트, 포스핀산, 포스포네이트, 또는 예를 들어 본원에 참고문헌으로 포함되는 문헌 [Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999] 에 교시되어 있는 바와 같이 당업자에게 공지 되어 있는 필요에 따라 탈보호 또는 보호되어 있는 본 발명의 화합물의 생물학적 활성을 저해하지 않는 임의의 여타 이용가능한 관능기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 잔기로 치환될 수 있다.

[0073] 용어 "알케닐" 은 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 선형 및 분지형 탄소사슬을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 C₂-C₂₀ 알케닐기를 포함할 수 있다. 여타 구현예에서, 알케닐은 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ or C₂-C₄ 알케닐기를 포함한다. 알케닐의 한 구현예에서, 이중 결합의 갯수는 1 내지 3 개이며, 알케닐의 또다른 구현예에서 이중 결합의 갯수는 1 또는 2 개이다. 분자 상의 알케닐 잔기의 위치에 따라 탄소-탄소 이중 결합의 여타 범위 및 탄소 갯수가 고려될 것이다. "C₂-C₁₀-알케닐" 기는 사슬 내에 1 개 초과 이중 결합을 포함할 수 있다. 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-메틸-에테닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐; 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-메틸-1-부테닐, 2-메틸-1-부테닐, 3-메틸-1-부테닐, 1-메틸-2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 2-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 1,1-디메틸-2-프로페닐, 1,2-디메틸-1-프로페닐, 1,2-디메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-프로페닐, 1-에틸-2-프로페닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-메틸-1-펜테닐, 2-메틸-1-펜테닐, 3-메틸-1-펜테닐, 4-메틸-1-펜테닐, 1-메틸-2-펜테닐, 2-메틸-2-펜테닐, 3-메틸-2-펜테닐, 4-메틸-2-펜테닐, 1-메틸-3-펜테닐, 2-메틸-3-펜테닐, 3-메틸-3-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-메틸-4-펜테닐, 2-메틸-4-펜테닐, 3-메틸-4-펜테닐, 4-메틸-4-펜테닐, 1,1-디메틸-2-부테닐, 1,1-디메틸-3-부테닐, 1,2-디메틸-1-부테닐, 1,2-디메틸-2-부테닐, 1,2-디메틸-3-부테닐, 1,3-디메틸-1-부테닐, 1,3-디메틸-2-부테닐, 1,3-디메틸-3-부테닐, 2,2-디메틸-3-부테닐, 2,3-디메틸-1-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-3-부테닐, 3,3-디메틸-1-부테닐, 3,3-디메틸-2-부테닐, 1-에틸-1-부테닐, 1-에틸-2-부테닐, 1-에틸-3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 2-에틸-2-부테닐, 2-에틸-3-부테닐, 1,1,2-트리메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로페닐, 1-에틸-2-메틸-1-프로페닐 및 1-에틸-2-메틸-2-프로페닐이 포함된다.

[0074] "시클로알케닐" 은 결합 지점이 시클로알케닐 고리 원자에 존재하는, 축합된 고리가 시클로알케닐일 수도 있는 단일 또는 다중 축합 고리를 가진, 4 내지 10 개의 탄소 원자, 바람직하게는 5 내지 8 개의 탄소 원자의 1 가 시클릭 알케닐기를 지칭한다. 시클로알케닐기의 예시에는, 예를 들어 시클로펜텐-4-일, 시클로옥텐-5-일 등이 포함된다. 알케닐 및 시클로알케닐기는 비치환이거나 또는 상기 알킬에 대해 기재된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0075] "알키닐" 은 1 개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 선형 및 분지형 탄소 사슬을 지칭한다. 알키닐의 한 구현예에서, 삼중 결합의 갯수는 1 내지 3 개이며; 알키닐의 또다른 구현예에서 삼중 결합의 갯수는 1 또는 2 개이다. 일부 구현예에서, 알키닐기는 C₂-C₂₀ 알키닐기를 포함한다. 여타 구현예에서, 알키닐기는 C₂-C₁₂, C₂-C₁₀, C₂-C₈, C₂-C₆ 또는 C₂-C₄ 알키닐기를 포함할 수 있다. 탄소-탄소 삼중결합 및 탄소 갯수의 여타 범위가 또한 분자 상의 알케닐 잔기의 위치에 따라 고려될 수 있다. 예를 들어, 본원에 사용된 용어 "C₂-C₁₀-알케닐" 은 2 내지 10 개의 탄소 원자를 갖고 있으며, 하나 이상의 삼중 결합을 포함하고 있는 직쇄 또는 분지쇄 불포화 탄화수소, 예컨대 에티닐, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일, n-부트-1-인-1-일, n-부트-1-인-3-일, n-부트-1-인-4-일, n-부트-2-인-1-일, n-펜트-1-인-1-일, n-펜트-1-인-3-일, n-펜트-1-인-4-일, n-펜트-1-인-5-일, n-펜트-2-인-1-일, n-펜트-2-인-4-일, n-펜트-2-인-5-일, 3-메틸부트-1-인-3-일, 3-메틸부트-1-인-4-일, n-헥스-1-인-1-일, n-헥스-1-인-3-일, n-헥스-1-인-4-일, n-헥스-1-인-5-일, n-헥스-1-인-6-일, n-헥스-2-인-1-일, n-헥스-2-인-4-일, n-헥스-2-인-5-일, n-헥스-2-인-6-일, n-헥스-3-인-1-일, n-헥스-3-인-2-일, 3-메틸펜트-1-인-1-일, 3-메틸펜트-1-인-3-일, 3-메틸펜트-1-인-4-일, 3-메틸펜트-1-인-5-일, 4-메틸펜트-1-인-1-일, 4-메틸펜트-2-인-4-일 또는 4-메틸펜트-2-인-5-일 등을 지칭한다.

[0076] 용어 "할로알킬" 은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되어 있는 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 예를 들어, C₁-C₄-할로알킬은, 이에 제한되지 않으나, 클로로메틸, 브로모메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로플루오로메틸, 디클로로플루오로메틸, 클로로디플루오로메틸, 1-클로로에틸, 1-브로모에틸, 1-플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-클로로-2-플루오로에틸, 2-클로로-2,2-디플루오로에틸, 2,2-디클로로-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함한다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬" 은 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자로 치환되어 있는 알킬을 지칭하며, 예를 들어 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1-플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,1,2,2-테트라플루오로에틸 또는 펜타플루오로에틸이 있다.

[0078] 용어 "할로알케닐" 은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되어 있는, 본원에 정의된 알케닐기를 지칭한다.

[0079] 용어 "할로알키닐" 은 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되어 있는, 본원에 정의된 알키닐기를 지칭한다.

[0080] "알콕시" 는 알킬-O- 을 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 정의된 바와 같다. 유사하게, 용어 "알케닐옥시", "알키닐옥시", "할로알콕시", "할로알케닐옥시", "할로알키닐옥시", "시클로알콕시", "시클로알케닐옥시", "시클로알콕시" 및 "시클로알케닐옥시" 는 각각 기 알케닐-O-, 알키닐-O-, 할로알킬-O-, 할로알케닐-O-, 할로알키닐-O-, 시클로알킬-O-, 시클로알케닐-O-, 할로시클로알킬-O-, 및 할로시클로알케닐-O- 을 지칭하며, 여기서 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 알로알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로시클로알킬 및 할로시클로알케닐이 상기와 같이 정의된다. C₁-C₆-알콕시의 예시에는, 이에 제한되지 않으나, 메톡시, 에톡시, C₂H₅-CH₂O-, (CH₃)₂CHO-, n-부톡시, C₂H₅-CH(CH₃)O-, (CH₃)₂CH-CH₂O-, (CH₃)₃CO-, n-펜톡시, 1-메틸부톡시, 2-메틸부톡시, 3-메틸부톡시, 1,1-디메틸프로폭시, 1,2-디메틸프로폭시, 2,2-디메틸-프로폭시, 1-에틸프로폭시, n-헥속시, 1-메틸펜톡시, 2-메틸펜톡시, 3-메틸펜톡시, 4-메틸펜톡시, 1,1-디메틸부톡시, 1,2-디메틸부톡시, 1,3-디메틸부톡시, 2,2-디메틸부톡시, 2,3-디메틸부톡시, 3,3-디메틸부톡시, 1-에틸부톡시, 2-에틸부톡시, 1,1,2-트리메틸프로폭시, 1,2,2-트리메틸프로폭시, 1-에틸-1-메틸프로폭시, 1-에틸-2-메틸프로폭시 등이 포함된다.

[0081] "아틸" 은 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 가진 6 내지 14 개의 탄소 원자의 1 가 방향족 카르보시클릭기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 아틸기는 C₆-C₁₀ 아틸기를 포함한다. 아틸기에는, 이에 제한되지 않으나, 페닐, 비페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 페닐시클로프로필 및 인다닐이 포함된다. 아틸기는 비치환이거나 또는 할로겐, 시아노, 니트로, 히드록시, 머캅토, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 할로시클로알킬, 할로시클로알케닐, 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 할로알콕시, 할로알케닐옥시, 할로알키닐옥시, 시클로알콕시, 시클로알케닐옥시, 할로시클로알콕시, 할로시클로알케닐옥시, 알킬티오, 할로알킬티오, 시클로알킬티오, 할로시클로알킬티오, 알킬술폰, 알케닐술폰, 알키닐술폰, 알킬-술폰, 할로알킬술폰, 할로알케닐술폰, 할로알키닐술폰, 알킬아미노, 알케닐아미노, 알키닐아미노, 디(알킬)아미노, 디(알케닐)-아미노, 디(알키닐)아미노, 또는 트리알킬실릴로부터 선택되는 하나 이상의 잔기로

치환될 수 있다.

- [0082] 용어 "아르알킬" 은 디라디칼 알킬렌 가교, $(-CH_2-)_n$ (식 중, n 은 1 내지 12 임) 를 통해 부모 화합물과 연결되어 있고, "아릴" 은 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.
- [0083] "헤테로아릴" 은 고리 내에 하나 이상의 산소, 질소 및 황 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4 개의 헤테로원자, 또는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖고 있는, 1 내지 15 개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 10 개의 탄소 원자를 가진 1 가 방향족기를 지칭한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로는 산화되어 있을 수 있다. 그러한 헤테로아릴기는 단일 고리 (예를 들어, 피리딜 또는 푸릴) 또는 결합 지점이 헤테로아릴 고리 원자를 통과하는 다중 축합 고리를 가질 수 있다. 바람직한 헤테로아릴에는, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 피롤릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 푸라닐, 티오펜닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 벤조푸라닐 및 벤조티오펜닐이 포함된다. 헤테로아릴 고리는 비치환이거나 또는 상기 아릴에 대해 기재된 하나 이상의 잔기로 치환될 수 있다.
- [0084] "헤테로시클릭", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클로" 는 완전 포화 또는 불포화 시클릭기를 지칭하는데, 예를 들어 3 내지 7 원의 모노시클릭 또는 4 내지 7 원의 모노시클릭; 7 내지 11 원의 비시클릭, 또는 10 내지 15 원의 트리시클릭 고리 시스템을 지칭하며, 이들은 고리 내에 하나 이상의 산소, 황 또는 질소 헤테로원자를 갖고 있으며, 바람직하게는 1 내지 4 개, 또는 1 내지 3 개의 헤테로원자를 갖고 있다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있으며, 질소 헤테로원자는 임의로 4 차화될 수 있다. 헤테로시클릭기는 고리 또는 고리 시스템의 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 결합되어 있을 수 있으며, 비치환이거나 또는 상기에 아릴기에 대해 기재된 하나 이상의 잔기로 치환될 수 있다.
- [0085] 예시 모노시클릭 헤테로시클릭기에는, 이에 제한되지 않으나, 피롤리디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사다이아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰사이드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 트리아졸릴, 트리아지닐 등이 포함된다.
- [0086] 예시 비시클릭 헤테로시클릭기에는, 이에 제한되지 않으나, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조티에닐, 퀴놀리디닐, 퀴놀리닐, 테트라-히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로마닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐 (예컨대, 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,2-b]피리디닐) 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 디히드로퀴나졸리닐 (예컨대, 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 테트라히드로퀴놀릴 등이 포함된다.
- [0087] 예시 트리시클릭 헤테로시클릭기에는, 카바졸릴, 벤지돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 잔테닐 등이 포함된다.
- [0088] 알콕시카르보닐은 $-C(=O)-O-$ 알킬을 지칭하는데, 여기서 알콕시는 상기 정의된 바와 같다e;
- [0089] 할로겐은 원자 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다. "할로" 의 언급 (예를 들어, 용어 할로알킬에서의 언급) 은 단일 치환으로부터 할로 과치환에 이르기까지의 모든 치환 정도를 지칭한다 (예를 들어, 메틸과는 클로로메틸 ($-CH_2Cl$), 디클로로메틸 ($-CHCl_2$), 트리클로로메틸 ($-CCl_3$) 로 예시될 수 있음).
- [0090] 입체이성질체 및 동질이상 형태
- [0091] 당업자는 본 발명의 조성물 중의 화합물이 광학 활성 및 라세미 형태로 존재 및 분리될 수 있다는 점을 알 수 있을 것이다. 황 원자를 포함하여 하나 이상의 키랄 중심을 가진 화합물들은 단독 거울상이성질체로, 부분입체이성질체로 또는 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 예를 들어, 술폰사이드 화합물이 광학 활성일 수 있으며, 단일 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물로 존재할 수 있다는 것이 당업계에 공지되어 있다. 추가로, 본 발명의 조성물 중의 화합물들은 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있으며, 이는 이론적 광학 활성 이성질체 갯수를 제공할 수 있다. 본 발명의 조성물에 포함된 화합물이 n 개의 키랄 중심을 포함하는 경우, 그 화합물은 2^n 개까지의 광학 이성질체를 포함할 수 있다. 본 발명은 각 화합물의 특정 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 뿐만 아니라 본원에 기재된 유용한 특성을 보유한 본 발명

의 상이한 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 포함한다. 광학 활성 형태는 예를 들어 선택적 결정화 기법에 의해, 광학 활성 전구체로부터의 합성에 의해, 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리에 의해 또는 효소적 분할에 의해 라세미 형태의 분할을 제공할 수 있다.

[0092] 본 발명의 조성물 내의 화합물들은 또한 상이한 고체 형태로, 예컨대 상이한 결정 형태로 또는 무정성 고체의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 화합물들의 상이한 형태들 뿐만 아니라 비정질 형태를 포함한다.

[0093] 추가로, 본 발명의 조성물 중의 화합물들은 수화물 또는 용매화물로서 존재할 수 있는데, 여기서 특정 화학량론적 양의 물 또는 용매가 결정형 형태인 분자와 관련되어 있다. 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물들의 수화물 및 용매화물이 또한 본 발명의 대상이다.

[0094] **연**

[0095] 본 발명의 범위에는 적용가능한 경우 본원에 제공된 본 발명의 화합물의 산 또는 염기 염이 포함된다.

[0096] 용어 "산" 은 모든 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기산을 포함한다. 무기산에는 무기물, 예컨대 히드로할산, 예컨대 히드로브롬산 및 히드로클로르산, 황산, 인산 및 질산이 포함된다. 유기산에는 모든 약제학적으로 허용되는 지방족, 지환족 및 방향족 카르복실산, 디카르복실산, 트리카르복실산 및 지방산이 포함된다.

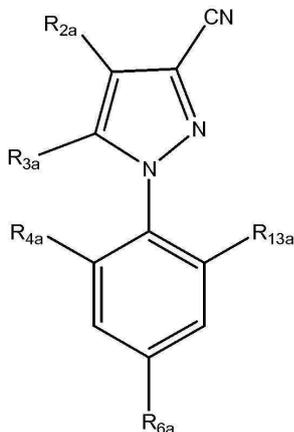
산의 한 구현예에서, 산은 직쇄 또는 분지쇄인 포화 또는 불포화 C₁-C₂₀ 지방족 카르복실산으로서, 할로겐 또는 히드록실기로 임의치환되는 것, 또는 C₆-C₁₂ 방향족 카르복실산이 포함된다. 그러한 산의 예시는 카르본산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 이소프로피온산, 발레르산, α-히드록시산, 예컨대 글리콜산 및 락트산, 클로로아세트산, 벤조산, 메탄 술폰산, 및 살리실산을 포함한다. 디카르복실산의 예시는 옥살산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산 및 말레산을 포함한다. 트리카르복실산의 예시는 시트르산이다. 지방산은 4 내지 24 개의 탄소 원자를 가진 모든 약제학적으로 또는 수의학적으로 허용되는 포화 또는 불포화 지방족 또는 방향족 카르복실산을 포함한다. 예시는 부티르산, 이소부티르산, sec-부티르산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산 및 페닐스테아르산을 포함한다. 여타 산은 글루콘산, 글리코헵톤산 및 락토비온산을 포함한다.

[0097] 용어 "염기" 는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 히드록시드, 카르보네이트 또는 비카르보네이트를 포함하는 모든 약제학적으로 또는 수의학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기를 포함한다. 그러한 염기와 형성된 염들은 예를 들어, 이에 제한되지 않으나, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염을 포함하는 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염을 포함한다. 유기 염기와 형성된 염은, 예를 들어 암모늄 염 (NH₄⁺), 알킬- 및 디알킬암모늄 염 및 시클릭 아민의 염, 예컨대 모르폴린 및 피페리딘 염을 포함하는, 통상적인 탄화수소 및 복소환 아민 염을 포함한다.

[0098] 본 발명의 한 국면은, 하기를 함유하는, 동물의 외부기생충 또는 내부기생충으로 인한 침입을 치료 또는 예방하는 안정성 또는 효능이 증가된 제형을 제공한다:

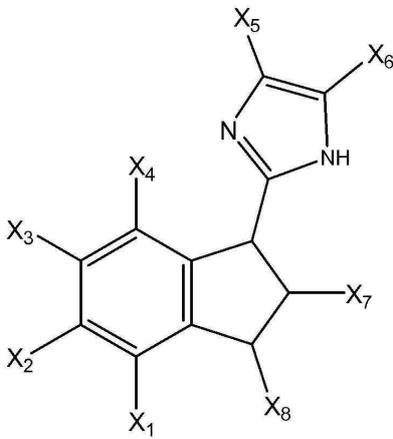
[0099] 하기를 함유하는 수의학적 제형:

[0100] (a) 하기 화학식 (IA) 의 1-아릴-5-알킬 또는 5-할로알킬피라졸 또는 그의 수의학적으로 허용가능한 염:



[0101]

- [0102] (IA)
- [0103] [식 중:
- [0104] R_{2a} 는 $-S(O)_m R_{11a}$ 이고;
- [0105] R_{3a} 은 메틸, 에틸 또는 C_1-C_4 할로알킬이고;
- [0106] R_{4a} 는 할로젠이고;
- [0107] R_{6a} 는 C_1-C_4 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0108] R_{13a} 은 할로젠이고;
- [0109] R_{11a} 은 C_1-C_4 할로알킬이고;
- [0110] m 은 0, 1 또는 2 임];
- [0111] (b) 하기 화학식 (II) 의 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물 또는 그의 수의학적으로 허용가능한 염:



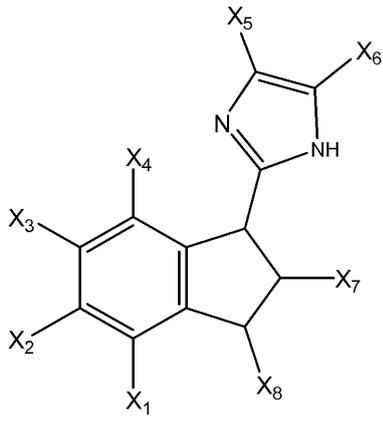
(II)

- [0112] [식 중,
- [0113] X_1 는 H, 할로젠 또는 CH_3 이고;
- [0114] X_2 는 H 이고;
- [0115] X_3 는 H, CH_3 , 할로젠, 메톡시, 아미노, 알케닐, 알키닐 또는 에틸이고;
- [0116] X_4 는 H 또는 CH_3 이고;
- [0117] X_5 는 H 또는 CH_3 이고;
- [0118] X_6 는 H 또는 CH_3 이고;
- [0119] X_7 은 H 또는 CH_3 이고;
- [0120] X_8 는 H 임];
- [0121] (c) 수의학적으로 허용가능한 담체; 및
- [0122] (d) 임의로는 결정화 저해제.
- [0123] 화학식 (I) 의 화합물 및 상기 화합물의 제조 방법은 예를 들어 미국 특허 제 6,096,329 호; 6,395,765 호; 6,685,954 호; 6,867,229 호; EP 0 205 117 호 및 WO 87/03781 호에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 그 전문이 본원에 참조인용된다.

- [0125] 본 발명의 또다른 양태는 개선된 효능 및/또는 안정성을 나타내는 1-아릴피라졸 화합물을 포함하는 제형을 제공한다. 놀랍게도, 특정 담체에서 기존 1-아릴피라졸의 제형에 비해 1-아릴피라졸 화합물의 스프아웃, 푸어온 또는 스프레이온 제형이 체외기생충 또는 체내기생충에 대항하는 효능 및/또는 안정성이 증강되는 것으로 밝혀졌다.
- [0126] 하나의 구현예에 있어서, 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체는 아세톤, 아세토니트릴, 벤질 알코올, 에탄올, 이소프로판올, 디이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 아디페이트 (CERAPHYL 230 로서도 공지되어 있음), 부틸 디글리콜, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, N-메틸피롤리돈을 포함하는 2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, 부틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 프로필렌 카르보네이트, 부틸렌 카르보네이트, 디메틸 술폭사이드, 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드를 비롯한 아미드, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.
- [0127] 본 발명이 하나의 구현예에 있어서, 제형의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체는 C₁-C₁₀ 알코올 또는 이의 에스테르 (아세테이트, 예컨대 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등 포함), C₁₀-C₁₈ 포화 지방산 또는 이의 에스테르, C₁₀-C₁₈ 일불포화 지방산 또는 이의 에스테르, 지방족 이산의 모노에스테르 또는 디에스테르, 글리세롤 모노에스테르 (예를 들어 모노글리세라이드), 글리세롤 디에스테르 (예를 들어 디글리세라이드), 글리세롤 트리에스테르 (예를 들어 트리글리세라이드 예컨대 트리아세틴), 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 글리콜 카르보네이트, 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 모노에테르, 디에테르, 모노에스테르 또는 디의 에스테르 (예를 들어 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르), 또는 이의 혼합물을 포함한다.
- [0128] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 담체는 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, N-메틸피롤리돈을 비롯한 2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, 부틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 프로필렌 카르보네이트, 올레산, 또는 둘 이상의 이들 용매의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0129] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 담체는 트리아세틴 또는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함할 수 있다.
- [0130] 본 발명의 추가의 양태는 체외기생충, 예컨대 벼룩, 진드기, 응애, 모기, 파리 및 이에 대항하는 효능이 증강된 제형을 제공한다. 본 발명은 또한 동물 및 인간의 소화관의 체내기생충, 촌충, 선충, 예컨대 사상충, 및 회충에 대해 효과적일 수 있다.
- [0131] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체는 제형 부문에 통상 사용되는 유기 용매이다. 유기 용매는 예를 들어 문헌 [Remington Pharmaceutical Sciences, 16th Edition (1986)] 에서 찾아볼 수 있다. 이들 용매는 예를 들어, 아세톤, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄 또는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (TRANSCUTOL), 디이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 아디페이트 (CERAPHYL 230), 부틸 디글리콜, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, N-메틸피롤리돈을 비롯한 2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, C₁-C₁₀ 알코올의 아세테이트, C₁₀-C₁₈ 일불포화 지방산 또는 이의 에스테르, 프로필렌 카르보네이트, 부틸렌 카르보네이트, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 이들 용매는 원하는 상의 성질에 따라 다양한 부형제 예컨대 C₈-C₁₀ 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 (ESTASAN 또는 MIGLYOL 812), 올레산 또는 프로필렌 글리콜에 의해 보충될 수 있다.
- [0132] 본원에서는, 체외기생충에 대항하여 매우 효과적인 1-아릴-5-알킬 또는 5-할로알킬 피라졸 화합물이 제시되며, 이는 30 일 이상, 40 일 이상 또는 60 일 이상 동안 체외기생충에 대항하여 장기간 보호를 제공한다. 따라서, 화학식 (IA) 의 1-아릴-5-알킬 또는 5-할로알킬 피라졸은 매우 유용하며 다른 방제 화합물에 대해 상당한 이점을 제공한다. 또한, 화학식 (IA) 의 1-아릴-5-알킬 또는 5-할로알킬 피라졸 화합물은 기타 구충제보다 더욱 신속하게 동물에서의 기생충, 특히 벼룩 및 진드기를 근절할 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0133] 화학식 (I) 의 화합물 및 화합물을 제조하는 방법은 예를 들어 미국 특허 제 6,096,329 호; 6,395,765 호; 6,685,954 호; 6,867,229 호; EP 0 205 117 호 및 WO 87/03781 호에 기술되어 있으며, 이들 문헌 그 전문이 본

원에 참조인용된다.

- [0134] 본 발명의 양태는 개선된 효능 또는 안정성을 나타내는 1-아릴피라졸 화합물을 포함하는 제형을 제공하는 것이다. 놀랍게도, 특정 담체에서 1-아릴피라졸 화합물의 스팟온, 푸어온 또는 스프레이온 제형은 기존 1-아릴피라졸의 제형에 비해, 체외기생충 또는 체내기생충에 대항하는 효능 또는 안정성이 증강되는 것으로 밝혀졌다.
- [0135] 하나의 구현예에 있어서, 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체는 아세톤, 아세토니트릴, 벤질 알코올, 에탄올, 이소프로판올, 디이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 아디페이트 (CERAPHYL 230 로서 공지되어 있음), 부틸 디글리콜, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, N-메틸피롤리돈을 비롯한 2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, 부틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 프로필렌 카르보네이트, 부틸렌 카르보네이트, 디메틸 술폰, 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드를 비롯한 아미드, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.
- [0136] 본 발명의 하나의 구현예에 있어서, 제형의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체는 C₁-C₁₀ 알코올 또는 이의 에스테르 (아세테이트, 예컨대 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등 포함), C₁₀-C₁₈ 포화 지방산 또는 이의 에스테르, C₁₀-C₁₈ 일불포화 지방산 또는 이의 에스테르, 지방족 이산의 모노에스테르 또는 디에스테르, 글리세롤 모노에스테르 (예를 들어 모노글리세라이드), 글리세롤 디에스테르 (예를 들어 디글리세라이드), 글리세롤 트리에스테르 (예를 들어 트리글리세라이드 예컨대 트리아세틴), 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 글리콜 카르보네이트, 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 모노에테르, 디에테르, 이의 모노에스테르 또는 에스테르 (예를 들어 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르), 또는 이의 혼합물을 포함한다.
- [0137] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 담체는 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, N-메틸피롤리돈을 비롯한 2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, 부틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 프로필렌 카르보네이트, 올레산, 또는 둘 이상의 이들 용매의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0138] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 담체는 트리아세틴 또는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함할 수 있다.
- [0139] 본 발명의 추가의 양태는 체외기생충, 예컨대 벼룩, 진드기, 응애, 모기, 파리 및 이에 대항하는 효능이 증강된 제형을 제공한다. 본 발명은 또한 동물 및 인간의 소화관의 체내기생충, 촌충, 선충 (예컨대 사상충), 및 회충에 대해 효과적일 수 있다.
- [0140] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체는 제형 부문에서 통상 사용되는 유기 용매이다. 이들 유기 용매는 예를 들어, 문헌 [Remington Pharmaceutical Sciences, 16th Edition (1986)] 에서 찾아볼 수 있다. 이들 용매는 예를 들어 아세톤, 에틸 아세테이트, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 디메틸포름아미드, 디클로로메탄 또는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (TRANSCUTOL), 디이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 아디페이트 (CERAPHYL 230), 부틸 디글리콜, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, N-메틸피롤리돈을 비롯한 2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, C₁-C₁₀ 알코올의 아세테이트, C₁₀-C₁₈ 일불포화 지방산 또는 이의 에스테르, 프로필렌 카르보네이트, 부틸렌 카르보네이트, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 이들 용매는 원하는 상의 성질에 따라 다양한 부형제 예컨대 C₈-C₁₀ 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 (ESTASAN 또는 MIGLYOL 812), 올레산 또는 프로필렌 글리콜에 의해 보충될 수 있다.
- [0141] 본 발명의 또다른 양태는 증강된 안정성을 나타내는 화학식 (II) 또는 화학식 (III) 의 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 치환된 이미다졸의 예는 하기와 같다:



(II)

[0142]

[0143]

[표 1] 화학식 (II) 의 화합물 예시

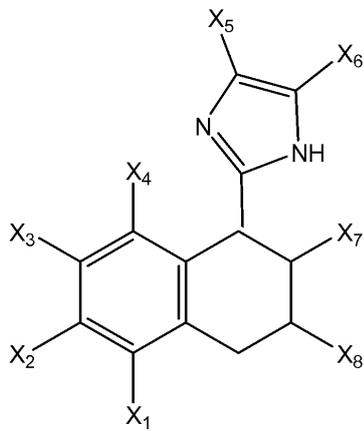
화합물 번호	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈
1	H	H	H	H	H	H	H	H
2	H	H	F	H	H	H	H	H
3	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
4	Cl	H	H	H	H	H	H	H
5	H	H	Cl	H	H	H	H	H
6	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H
7	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
8	H	H	I	H	H	H	H	H
9	Cl	H	H	H	H	H	H	H
10	H	H	OCHF ₃	H	H	H	H	H
11	H	H	OCF ₃	H	H	H	H	H
12	H	H	NH ₂	H	H	H	H	H
13	H	H	CH=CH ₂	H	H	H	H	H
14	H	H	CH=CHCH ₃	H	H	H	H	H
15	H	H	C≡CH	H	H	H	H	H

[0144]

[0145]

16	H	H	C≡CCH ₃	H	H	H	H	H
17	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H
18	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H
19	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H
20	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
21	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
22	Cl	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
23	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H
24	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H

[0146]



(III)

[0147]

[0148]

[표 2] 화학식 (III) 의 화합물 예시

화합물 번호.	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	F	H	H	H	H	H
3	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
4	Cl	H	H	H	H	H	H	H

[0149]

5	H	H	Cl	H	H	H	H	H
6	CH ₃	H	H	H	H	H	H	H
7	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H
8	H	H	I	H	H	H	H	H
9	Cl	H	H	H	H	H	H	H
10	H	H	OCHF ₃	H	H	H	H	H
11	H	H	OCF ₃	H	H	H	H	H
12	H	H	NH ₂	H	H	H	H	H
13	H	H	CH=CH ₂	H	H	H	H	H
14	H	H	CH=CHCH ₃	H	H	H	H	H
15	H	H	C≡CH	H	H	H	H	H
16	H	H	C≡CCH ₃	H	H	H	H	H
17	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H
18	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H	H	H
19	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	H	H
20	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
21	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
22	Cl	H	OCH ₃	H	H	H	H	H
23	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H
24	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	H

[0150]

[0151]

[0152]

일부 구현예에 있어서, 조성물은 극성 비양성자성 용매와 조합으로 수의학적 유효량의 치환된 이미다졸을 포함한다. 비양성자성 용매 및 극성 비양성자성 용매는 당업계에 익히 공지되어 있으며, 본 발명은 사용될 수 있는 치환된 이미다졸 화합물에 대한 충분한 용해도를 제공하는 임의의 수의학적으로 허용가능한 비양성자성 또는 극성 비양성자성 용매를 포함하는 조성물을 제공한다. 극성 비양성자성 용매는 카르복시산 에스테르, 케톤 및 아릴 에테르를 포함한다.

[0153]

다른 구현예에 있어서, 본 발명의 안정적인 치환된 이미다졸 조성물은 수의학적 유효량의 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물 및 약 2 내지 약 30의 유전율을 갖는 용매를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 안정적인 치환된 이미다졸 조성물은 약 2 내지 약 30의 유전율을 갖는 비양성자성 용매를 포함한다. 여전히 다른 구현예에 있어서, 안정적인 치환된 이미다졸 조성물은 약 2 내지 약 30의 유전율을 갖는 극성 비양성자성 용매를 포함한다.

[0154]

본 발명의 다른 구현예에 있어서, 담체는 약 2 내지 약 40, 2 내지 약 20, 5 내지 약 30, 또는 10 내지 약 30의 유전율을 갖는 용매를 포함한다. 약 2 내지 약 40의 유전율을 갖는 용매는 비양성자성 용매 또는 극성 비양성자성 용매이다.

[0155]

다른 구현예에 있어서, 담체는 약 2 내지 15 또는 약 3 내지 약 10의 유전율을 갖는 용매를 하나 이상 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 용매의 유전율은 약 3.5 내지 약 10이다. 또다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 용매의 유전율은 약 4 내지 약 6.5이다.

[0156]

본 발명의 다른 구현예에 있어서, 담체는 약 2 내지 약 40, 2 내지 약 20, 5 내지 약 30, 또는 10 내지 약 30의 유전율을 갖는 하나 이상의 비양성자성 용매를 포함한다.

- [0157] 다른 구현예에 있어서, 담체는 약 2 내지 약 15 또는 약 3 내지 약 10 의 유전율을 갖는 하나 이상의 비양성자성 용매를 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 비양성자성 용매의 유전율은 약 3.5 내지 약 10 이다. 또다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 비양성자성 용매의 유전율은 약 4 내지 약 6.5 이다.
- [0158] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 담체는 약 2 내지 약 40, 2 내지 약 20, 5 내지 약 30, 또는 10 내지 약 30 의 유전율을 갖는 하나 이상의 극성 비양성자성 용매를 포함한다.
- [0159] 다른 구현예에 있어서, 담체는 약 2 내지 약 15 또는 약 3 내지 약 10 의 유전율을 갖는 하나 이상의 극성 비양성자성 용매를 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 극성 비양성자성 용매의 유전율은 약 3.5 내지 약 10 이다. 또다른 구현예에 있어서, 하나 이상의 극성 비양성자성 용매의 유전율은 약 4 내지 약 6.5 이다.
- [0160] 하나의 구현예에 있어서, 담체는 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 단일 용매를 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 담체는 바람직하게는 비양성자성 또는 극성 비양성자성일 수 있는 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 둘 이상의 용매의 혼합물을 포함한다.
- [0161] 다른 구현예에 있어서, 담체는 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖지 않는 하나 이상의 용매와 조합으로 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 용매를 포함한다.
- [0162] 상기 논의된 바와 같이, 포름아미딘 화합물, 특히 아미트라즈는 특정 용매계에서 장기간 안정성이 충분하지 않을 수 있는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 특정 용매계에서, 아미트라즈는 시판되는 수의학적 약학 제품으로서 사용되는데 충분한 저장 수명을 제공하지 않을 수 있다. 따라서, 우수한 안정성을 나타내는 담체 중 치환된 이미다졸의 조성물이 매우 바람직하다.
- [0163] 하나의 구현예에 있어서, 본 발명은 약 50°C 에서 약 2개월 이하의 기간 동안 안정적인 적합한 담체와 조합으로 치환된 이미다졸을 포함하는 조성물을 제공한다. 본원에 기술된 바와 같이, 치환된 이미다졸을 포함하는 안정적인 조성물이 소정의 시간 동안 적합한 안정성-표시 방법에 의해 시험된 바와 같이, 온도 또는 농도의 초기 측정에 상대적으로 나타낸 조건 (온도 및 상대 습도) 에서 치환된 이미다졸 화합물의 약 5% 미만의 분해를 나타낼 것으로 평가된다. 바람직하게는, 제형의 안정성은, 참조 표준에 대해 시간에 따른 제형 중 활성성분의 농도에서의 변화를 측정함으로써 HPLC 로 평가한다.
- [0164] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 약 50°C 에서 약 3 개월 이상 동안 안정적인 치환된 이미다졸을 포함하는 조성물을 제공한다. 여전히 다른 구현예에 있어서, 본 발명은 약 50°C 에서 약 4 개월 이상, 약 5 개월 이상 또는 약 6 개월 이상 동안 안정적인 치환된 이미다졸을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0165] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 약 40°C 및 약 75% 상대 습도 (RH) 에서 3 개월 이상 동안 안정적인 치환된 이미다졸 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 다른 구현예에 있어서, 치환된 이미다졸 화합물을 포함하는 조성물은 약 40°C 및 75% RH 에서 6 개월 이상 동안 안정적인 것이다. 다른 구현예에 있어서, 치환된 이미다졸을 포함하는 조성물은 약 40°C 및 75% RH 에서 9 개월 이상 동안 안정적인 것이다.
- [0166] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 약 25°C 및 약 60% RH 에서 약 12개월 이상 동안 안정적인 치환된 이미다졸을 포함하는 조성물을 제공한다. 다른 구현예에 있어서, 본 발명은 약 25°C 및 약 60% RH 에서 약 18 개월, 약 24 개월 또는 약 36 개월 이상 동안 안정적인 치환된 이미다졸을 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0167] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 등을 비롯한 하나 이상의 아미드; 디메틸 술폭시드 등을 비롯한 하나 이상의 술폭시드; 및 이의 조합물을 치환된 이미다졸과 조합하여 포함하는 안정적인 조성물을 제공한다.
- [0168] 하나의 구현예에 있어서, 용매는 알콕시벤젠 화합물을 포함하는 아릴 에테르; 지방족 및 방향족 카르복시산을 포함하는 카르복시산 에스테르, 예컨대 벤조산 에스테르, 및 다수의 카르복실레이트 기를 갖는 화합물; 지방족 케톤, 포화 지방족 케톤, 시클릭 케톤, 또는 이의 혼합물을 포함한다.
- [0169] 또다른 구현예에 있어서, 용매는 C₁-C₁₀ 카르복시산 에스테르, 페닐 카르복시산 에스테르, 카르복시산 벤질 에스테르, 벤조산 C₁-C₄ 알킬 에스테르, C₁-C₆ 포화 지방족 케톤, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0170] 카르복시산 에스테르의 예는 알칸산의 C₁-C₂₀ 알킬 에스테르가 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 하나의 구현예에 있어서, 용매는 C₁-C₁₂ 알칸산의 C₁-C₂₀ 알킬 에스테르를 포함한다. 다른 구현예에 있어서, 용매는 C₁-

C₁₂ 알칸산의 C₁-C₁₂ 알킬 에스테르, C₁-C₁₀ 알칸산의 C₁-C₁₂ 알킬 에스테르, C₁-C₈ 알칸산의 C₁-C₁₂ 알킬 에스테르, C₁-C₆ 알칸산의 C₁-C₁₂ 알킬 에스테르 또는 C₁-C₄알칸산의 C₁-C₁₂ 알킬 에스테르를 포함한다. 다양한 구현예에 있어서, 용매는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부탄산, 펜탄산, 이소부탄산, 헥산산, 헵탄산, 옥탄산, 노난산, 데칸산, 등의 C₁-C₁₂ 알킬 에스테르를 포함한다.

[0171] 또한 본 발명에 의해 포함되는 것은, 알킬 카르복시산의 페닐 및 벤질 에스테르이다. 다른 카르복시산 에스테르는 디-카르복시산 및 트리-카르복시산 (말론산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 시트르산, 등을 포함하나, 이에 한정되지 않음) 의 C₁-C₂₀ 알킬 에스테르를 포함한다.

[0172] 방향족 카르복시산의 C₁-C₂₀ 알킬 에스테르 및 방향족 카르복시산의 벤질 에스테르를 포함하는 방향족 카르복시산 에스테르가 또한 고려된다. 방향족 카르복시산의 비제한적 예에는 벤조산, 페닐아세트산, 살리실산, 만델산, 프탈산, 신남산 등이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

[0173] 수의학 제형용 용매로서 사용될 수 있는 지방족 케톤은 당업계에 익히 공지되어 있으며 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 이소프로필 케톤, 2-부타논, 2-펜타논, 3-펜타논, 2-헥사논, 3-헥사논 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0174] 사용될 수 있는 아릴 에테르는 C₁-C₁₂ 알킬-아릴 에테르 예컨대 아니졸 및 아니졸 유도체, 에틸 페닐 에테르 (페넬), 프로필 페닐 에테르, 부틸 페닐 에테르, 등이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0175] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 치환된 이미다졸 조성물의 용매는 C₁-C₄-알콕시벤젠, C₁-C₁₀ 카르복시산 에스테르, 페닐 카르복시산 에스테르, 카르복시산 벤질 에스테르, C₁-C₆ 포화 지방족 케톤, 벤조산 C₁-C₄ 에스테르 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0176] 다른 구현예에 있어서, 용매는 메톡시벤젠 (4.33), 부틸 아세테이트 (5.0), 벤질 아세테이트 (5.0), 메틸 이소부틸 케톤 (13.1), 에틸 벤조에이트 (6.02), 벤질 벤조에이트 (4.8), 옥틸 아세테이트 또는 이의 혼합물을 포함한다. 유전율이 괄호 안에 표시되어 있다.

[0177] 하나의 구현예에 있어서, 용매는 부틸 아세테이트 및 아니졸의 혼합물 또는 부틸 아세테이트 및 메틸 이소부틸 케톤의 혼합물이다.

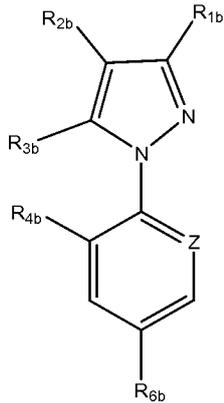
[0178] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 용매는 옥틸 아세테이트이다. 또다른 구현예에 있어서, 담체는 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 용매 또는 또다른 비양성자성 용매와 옥틸 아세테이트와의 혼합물을 포함한다. 하나의 구현예에 있어서, 용매는 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 극성 비양성자성 용매일 것이다. 다른 구현예에 있어서, 담체는 하나 이상의 부틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤 또는 아니졸과 옥틸 아세테이트와의 혼합물을 포함한다.

[0179] 본 발명의 하나의 구현예에 있어서, 실온에서 용매 중 치환된 이미다졸의 [중량/부피]% 용해도는 약 20% 내지 약 50% 이다. 또다른 구현예에 있어서, 실온에서 치환된 이미다졸의 [중량/부피]% 용해도는 약 24% 내지 약 46% 이다. 여전히 다른 구현예에 있어서, 실온에서 용매 중 치환된 이미다졸의 [중량/부피]% 용해도는 약 10% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 60%, 또는 약 10% 내지 약 50% 이다.

[0180] 본 발명의 또다른 양태는 하나 이상의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체(들) 및 임의적으로는 결정화 저해제와 조합으로 하나 이상의 (즉, 적어도 하나의) 1-아릴피라졸 화합물(들) 및 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물(들)을 포함하는, 동물에서 기생충 침입의 치료 또는 예방용 조성물을 제공하며, 이때 1-아릴피라졸 화합물(들) 및 치환된 이미다졸 화합물(들)은 동일한 담체 중에 존재한다.

[0181] 본 발명의 하나의 구현예에 있어서, 조성물은 하기를 포함한다:

[0182] (a) 하나 이상의 화학식 (IB) 의 1-아릴피라졸 화합물:



(IB)

[0183]

[0184] [식 중:

[0185] R_{1b} 은 알킬, CN 또는 할로겐이고;

[0186] R_{2b} 은 S(O)_nR_{14b} 또는 4,5-디시아노이미다졸-2-일 또는 할로알킬이고;

[0187] R_{14b} 은 알킬 또는 할로알킬이고;

[0188] R_{3b} 은 수소, 할로겐, -NR_{7b}R_{8b}, -S(O)_mR_{9b}, -C(O)R_{9b}, -C(O)OR_{9b}, 알킬, 할로알킬, -OR_{10b} 또는 -N=C(R_{11b})(R_{12b}) 이고;

[0189] R_{6b} 은 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, S(O)_qCF₃ 또는 SF₅ 기이고;

[0190] R_{7b} 및 R_{8b} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, -C(O)알킬, -S(O)_rCF₃, 아실 또는 알콕시카르보닐을 나타내거나, 또는

[0191] R_{7b} 및 R_{8b} 은 함께 2가 알킬렌 라디칼 (이는 임의로 1개 또는 2개의 2가 헤테로원자가 개입됨) 을 형성할 수 있고;

[0192] R_{9b} 은 알킬 또는 할로알킬이고;

[0193] R_{10b} 은 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0194] R_{11b} 은 수소 또는 알킬 라디칼이고;

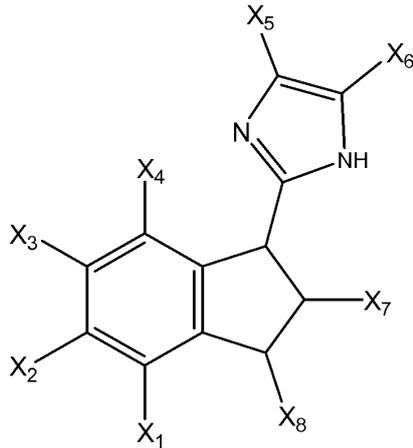
[0195] R_{12b} 은 임의 치환된 아릴 또는 임의 치환된 헤테로아릴 기이고;

[0196] R_{4b} 및 R_{13b} 은 서로 독립적으로, 수소, 할로겐 CN 또는 NO₂ 를 나타내고;

[0197] m, n, q 및 r 은, 서로 독립적으로, 0, 1 또는 2 와 동일한 정수를 나타내고;

[0198] Z 는 3가 질소 원자 또는 C-R_{13b} 라디칼 (탄소 원자의 3 개의 다른 원자가는 방향족 고리의 일부를 형성함) 을 나타냄; 및

[0199] (b) 하나 이상의 화학식 (II) 의 치환된 이미다졸 화합물 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염:



(II)

[0200]

[0201] [식 중,

[0202] X_1 은 H, 할로젠 또는 CH_3 이고;

[0203] X_2 은 H 이고;

[0204] X_3 은 H, CH_3 , 할로젠, 메톡시, 아미노, 알케닐, 알키닐 또는 에틸이고;

[0205] X_4 는 H 또는 CH_3 이고;

[0206] X_5 는 H 또는 CH_3 이고;

[0207] X_6 은 H 또는 CH_3 이고;

[0208] X_7 은 H 또는 CH_3 이고;

[0209] X_8 은 H 임];

[0210] (c) 하나 이상의 수의학적으로 허용가능한 담체(들); 및

[0211] (d) 임의적으로는, 하나 이상의 결정화 저해제.

[0212] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 1-아릴피라졸(들)과 조합되는 상기 화학식 (II) 의 화합물은 화학식 (IB) 의 화합물이고, 이때

[0213] R_{1b} 은 메틸, CN 또는 할로젠이고;

[0214] R_{14b} 은 C_1 - C_6 -알킬 또는 C_1 - C_6 -할로알킬이고;

[0215] R_{3b} 은 수소, 할로젠, $-NR_{7b}R_{8b}$, $-S(O)_mR_{9b}$, $-C(O)R_{9b}$, $-C(O)OR_{9b}$, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, $-OR_{10b}$ 또는 $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$ 이고;

[0216] R_{7b} 및 R_{8b} 은 독립적으로 수소, C_1 - C_6 -알킬, C_1 - C_6 -할로알킬, $-C(O)C_1$ - C_6 -알킬, $-S(O)_rCF_3$, C_1 - C_6 -아실 또는 C_1 - C_6 -알콕시카르보닐 라디칼을 나타내거나; 또는

[0217] R_{7b} 및 R_{8b} 은 산소 또는 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 2가 헤테로원자에 의해 개입될 수 있는 2가 알킬렌 라디칼을 함께 형성할 수 있고;

[0218] R_{9b} 는 C_1 - C_6 -알킬 또는 C_1 - C_6 -할로알킬 라디칼이고;

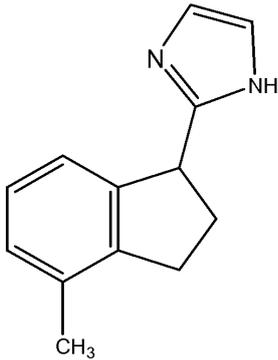
- [0219] R_{10b} 는 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬 라디칼 또는 수소 원자이고;
- [0220] R_{11b} 는 C₁-C₆-알킬 라디칼 또는 수소 원자이고;
- [0221] R_{12b} 는 임의적으로는 치환된 페닐 또는 임의 치환된 헤테로아릴 기이고, 이때 치환기는 할로젠, -OH, -O-C₁-C₆-알킬, -S-C₁-C₆-알킬, 시아노 및 C₁-C₆-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0222] R_{6b} 는 할로젠, C₁-C₆-할로알킬, C₁-C₆-할로알콕시, S(O)_qCF₃ 또는 SF₅ 기이고;
- [0223] Z 는 C-R_{13b} 라디칼이다.
- [0224] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 1-아릴피라졸(들)과 조합되는 상기 화학식 (II) 의 화합물은 화학식 (IB) 의 화합물이고, 이때
- [0225] R_{1b} 은 메틸, CN 또는 할로젠이고;
- [0226] R_{2b} 은 S(O)_nR_{14b} 이고;
- [0227] R_{14b} 은 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이고;
- [0228] R_{3b} 은 -NR_{7b}R_{8b} 이고,
- [0229] R_{7b} 및 R_{8b} 은 독립적으로 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, -C(O)C₁-C₆-알킬, -S(O)_rCF₃, C₁-C₆-아실 또는 C₁-C₆-알콕시카르보닐 라디칼을 나타내고;
- [0230] R_{6b} 는 할로젠, C₁-C₆-할로알킬, 또는 C₁-C₆-할로알콕시이고;
- [0231] m, n, q 및 r 은 0 또는 1 과 동일한 정수를 나타내고;
- [0232] Z 은 C-R_{13b} 라디칼이다.
- [0233] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 1-아릴피라졸(들)과 조합되는 상기 화학식 (II) 의 화합물은 화학식 (IB) 의 화합물이고, 이때
- [0234] R_{1b} 는 CN 이고;
- [0235] R_{2b} 는 S(O)_nR_{14b} 이고;
- [0236] R_{14b} 는 CF₃ 이고;
- [0237] R_{3b} 는 NR_{7b}R_{8b} 이고;
- [0238] R_{7b} 및 R_{8b} 는 수소이고;
- [0239] R_{4b} 및 R_{13b} 은 각각 Cl 이고;
- [0240] R_{6b} 은 CF₃ 이다.
- [0241] (이 화합물은 피프로닐 또는 1-[2,6-디클로로-4-트리플루오로메틸 페닐]-3-시아노-4-트리플루오로메틸술피닐-5-아미노 피라졸로서도 공지되어 있음).
- [0242] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 제형은 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물 및 상기 기술된 바와 같은 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체(들), 및 임의적으로는 하나 이상의 결정화 저해제를 포함한다.
- [0243] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 제형은 상기 기술된 화학식 (II) 의 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물 및 상기 기술된 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸 화합물, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체(들), 및 임의적으로는 하나 이상의 결정화 저해제를 포함한다.

- [0244] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 제형은 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸과 조합된 상기 화학식 (II) 의 화합물을 포함하며, 이때 R_1 은 시아노, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$, 또는 $-C(S)NH_2$ 이다.
- [0245] 제형의 또다른 구현예에 있어서, R_3 이 알킬 또는 할로알킬인 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸(들)이 제공된다.
- [0246] 본 발명의 하나의 구현예에 있어서, 제형은 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸(들)과 조합된 상기 화학식 (II) 의 화합물을 포함하며, 이때:
- [0247] R_1 은 시아노, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$, 또는 $-C(S)NH_2$ 이고;
- [0248] R_2 은 $-SCN$, 4-5-디시아노이미다졸-2-일, 또는 $-S(O)_mR_{11}$ 이다.
- [0249] 제형의 또다른 구현예에 있어서, 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸(들)과 조합되는 상기 화학식 (II) 의 화합물이 제공되며, 이때:
- [0250] R_1 은 시아노, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_9R_{10}$, $-C(=NOH)NH_2$, $-C(=NNH_2)$, 또는 $-C(S)NH_2$ 이고;
- [0251] R_2 는 $-SCN$, 4-5-디시아노이미다졸-2-일, 또는 $-S(O)_mR_{11}$ 이고;
- [0252] R_3 은 알킬 또는 할로알킬이다.
- [0253] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸(들)과 조합되는 상기 화학식 (II) 화합물이 제공되며, 이때:
- [0254] R_1 은 시아노이고;
- [0255] R_2 은 $-SCN$, 4-5-디시아노이미다졸-2-일, 또는 $-S(O)_mR_{11}$ 이고;
- [0256] R_3 은 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0257] R_4 -, R_5 및 R_7 은 독립적으로 수소, 또는 할로젠이고;
- [0258] Z 은 $C-R_{13}$ 이다.
- [0259] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 제형은 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸(들)과 조합되는 상기 화학식 (II) 의 화합물을 포함하며, 이때:
- [0260] R_1 은 시아노이고;
- [0261] R_2 은 $-SCN$, 4-5-디시아노이미다졸-2-일, 또는 $-S(O)_mR_{11}$ 이고;
- [0262] R_3 은 C_1 - C_4 알킬 또는 C_1 - C_4 할로알킬이고;
- [0263] R_6 은 할로젠, 할로알킬 또는 SF_5 이고;
- [0264] Z 는 $C-R_{13}$ 이다.
- [0265] 본 발명의 하나의 구현예에 있어, 제형은 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸(들)과 조합되는 상기 화학식 (II) 의 화합물을 포함하며, 이때:
- [0266] R_1 은 시아노이고;
- [0267] R_2 은 $-S(O)_mR_{11}$ 이고;
- [0268] R_3 은 C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 할로알킬, 또는 NR_9R_{10} 이고;
- [0269] R_4 , R_5 및 R_7 은 독립적으로 수소, 또는 할로젠이고;

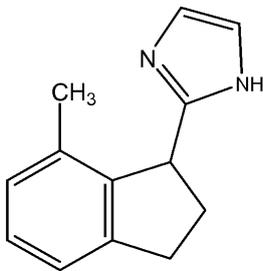
- [0270] R₆ 은 할로젠, C₁-C₄알킬, C₁-C₄할로알킬, 또는 SF₅ 이고;
- [0271] Z 는 C-R₁₃ 이고;
- [0272] R₁₃ 은 할로젠 또는 C₁-C₄할로알킬이다.
- [0273] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 제형은 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸과 조합되는 상기 화학식 (II) 의 화합물을 포함하며, 이때:
- [0274] R₁ 은 시아노이고;
- [0275] R₂ 은 -S(O)_mR₁₁ 이고;
- [0276] R₃ 은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 C₁-C₄할로알킬이고;
- [0277] R₄ 은 할로젠이고;
- [0278] R₅ 및 R₇ 는 수소이고;
- [0279] R₆ 은 C₁-C₄할로알킬이고;
- [0280] Z 는 C-R₁₃ 이고;
- [0281] R₁₁ 은 -CF₃, -CClF₂, 또는 CFC1₂ 이고;
- [0282] R₁₃ 은 할로젠이다.
- [0283] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 제형은 하나 이상의 화학식 (I) 의 1-아릴피라졸과 조합되는 상기 화학식 (II) 의 화합물을 포함하며, 이때:
- [0284] R₁ 은 시아노이고;
- [0285] R₂ 은 -S(O)_mR₁₁ 이고;
- [0286] R₃ 은 메틸 또는 에틸이고;
- [0287] R₄ 은 클로로 또는 플루오로이고;
- [0288] R₅ 및 R₇ 는 수소이고;
- [0289] R₆ 은 -CF₃ 이고;
- [0290] Z 는 C-R₁₃ 이고;
- [0291] R₁₁ 은 -CFC1₂ 이고;
- [0292] R₁₃ 은 클로로 또는 플루오로이다.
- [0293] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서 하나 이상의 1-아릴피라졸 및 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물을 포함하는 제형은, 하나 이상의 상기 기술된 바와 같은 화학식 (IA) 의 1-아릴피라졸, 또는 이의 염, 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체, 및 임의적으로는 하나 이상의 결정화 저해제를 포함한다.
- [0294] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 제형은 하나 이상의 상기 기술된 화학식 (II) 의 치환된 이미다졸 및 하나 이상의 상기 기술된 화학식 (IA) 의 1-아릴피라졸 화합물, 또는 이의 염, 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체, 및 임의적으로는 하나 이상의 결정화 저해제를 포함한다.
- [0295] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 제형은 하나 이상의 화학식 (IA) 의 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물과 조합된 상기 화학식 (II) 의 화합물을 포함하며, 이때:

- [0296] R_{2a} 은 $-S(O)_mR_{11a}$ 이고;
- [0297] R_{3a} 은 메틸 또는 에틸이고;
- [0298] R_{4a} 은 할로젠이고;
- [0299] R_{6a} 은 C_1-C_4 할로알킬이고;
- [0300] R_{13a} 은 할로젠이고;
- [0301] R_{11a} 은 $-CF_3$, $-CClF_2$, 또는 $-CFC1_2$ 이고;
- [0302] m 은 0, 1 또는 2 이다.
- [0303] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 제형은 하나 이상의 화학식 (IA) 의 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물과 조합되는 상기 화학식 (II) 의 화합물을 포함하며, 이때:
- [0304] R_{2a} 은 $-S(O)_mR_{11a}$ 이고;
- [0305] R_{3a} 은 메틸 또는 에틸이고;
- [0306] R_{4a} 은 할로젠이고;
- [0307] R_{6a} 은 C_1-C_4 할로알킬이고;
- [0308] R_{13a} 은 할로젠이고;
- [0309] R_{11a} 은 $-CF_3$, $-CClF_2$, 또는 $-CFC1_2$ 이고;
- [0310] m 은 0, 1 또는 2 이다.
- [0311] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 화학식 (IA) 의 화합물(들)은,
- [0312] 식 중,
- [0313] R_{2a} 은 $-S(O)_mR_{11a}$ 이고;
- [0314] R_{3a} 은 메틸이고;
- [0315] R_{4a} 은 $-Cl$ 이고;
- [0316] R_{6a} 은 $-CF_3$ 이고;
- [0317] R_{13a} 은 $-F$ 이고;
- [0318] R_{11a} 은 $-CFC1_2$ 이고;
- [0319] m 은 0, 1 또는 2 인 화합물이다.
- [0320] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 제형 중 치환된 이미다졸 화합물(들)은 화학식 (II) 의 화합물이고, 이때:
- [0321] X_1 는 H, 할로젠 또는 CH_3 이고;
- [0322] X_2 는 H 이고;
- [0323] X_3 은 H, CH_3 , 할로젠, 메톡시, 아미노, 알케닐, 알키닐 또는 에틸이고;
- [0324] X_4 는 H 또는 CH_3 이고;
- [0325] X_5 는 H 또는 CH_3 이고;

- [0326] X₆ 은 H 또는 CH₃ 이고;
- [0327] X₇ 은 H 또는 CH₃ 이고;
- [0328] X₈ 은 H 이다.
- [0329] 또다른 구현예에 있어서, 제형 중 치환된 이미다졸 화합물(들)은 화학식 (II) 의 화합물이고, 이때:
- [0330] X₁ 은 H 또는 CH₃ 이고;
- [0331] X₂ 는 H 이고;
- [0332] X₃ 은 H, CH₃, 할로젠 또는 메톡시이고;
- [0333] X₄ 는 H 이고;
- [0334] X₅ 는 H 이고;
- [0335] X₆ 은 H 이고;
- [0336] X₇ 은 H 이고;
- [0337] X₈ 은 H 이다.
- [0338] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 제형 중 치환된 이미다졸 화합물은 하기의 화합물이다:

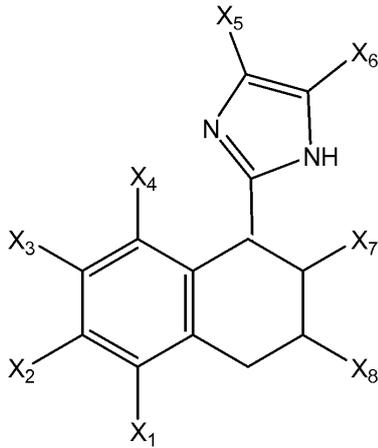


- [0339]
- [0340] 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일).
- [0341] 본 발명의 하나의 구현예에 있어서, 1-아릴피라졸 화합물은 피프로닐이고 치환된 이미다졸 화합물은 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일) 이다.
- [0342] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 1-아릴피라졸 화합물은 피프로닐이고 치환된 이미다졸 화합물은 하기와 같다:



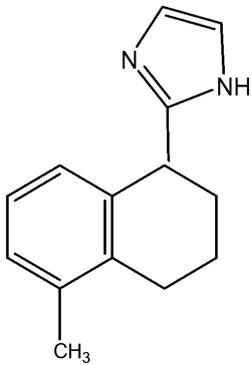
- [0343]
- [0344] 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-7-메틸-1H-인덴-1-일).
- [0345] 화합물 (IA) 및 (IB) 에 대한 치환기 가능성에 대해 상기 상세설명을 유념하면서, 본 발명의 또다른 양태는 하기 성분을 포함하며 이를 필요로 하는 동물에서 기생충 치료 및 예방용 조성물을 제공한다:

- [0346] (a) 하나 이상의 상술된 바와 같은 화학식 (IA) 또는 (IB) 의 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물;
- [0347] (b) 하나 이상의 화학식 (III) 의 치환된 이미다졸 화합물:



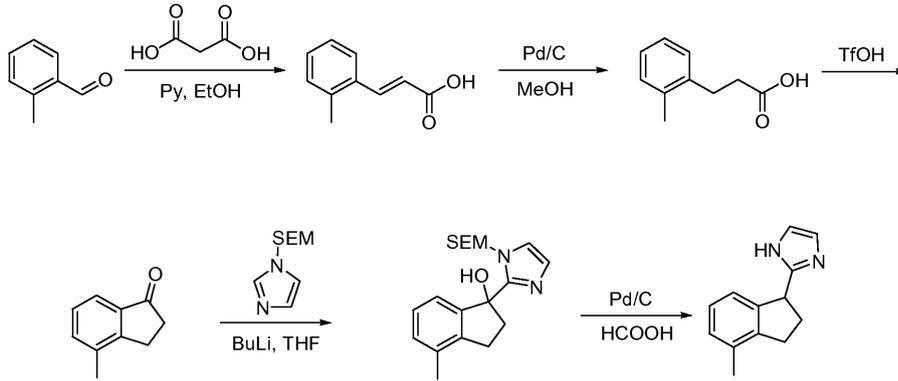
(III)

- [0348]
- [0349] [식 중:
- [0350] X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ 및 X₈ 은 상기 표 2 에 상술된 바와 같음];
- [0351] (c) 수의학적으로 허용가능한 담체; 및
- [0352] (d) 임의적으로는 하나 이상의 결정화 저해제.
- [0353] 또다른 양태에 있어서, 본 발명의 하나의 구현예는 수의학적으로 허용가능한 담체 및 임의적으로는 하나 이상의 결정화 저해제와 함께 하기와 같은 화학식 (III) 의 화합물과 하나 이상의 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물 (예를 들어, 피프로닐) 을 조합하는 것이다:



- [0354]
- [0355] 2-(5,6-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸.
- [0356] 화합물 제조 방법.
- [0357] 화합물 (IA) 및 (IB) 의 제조 방법은 공지되어 있고, 1-아릴피라졸 화합물에 관해서 상기 인용한 참고문헌에서 발견할 수 있다. 화합물 (II) 의 치환된 이미다졸에 관해서, 하기 방법이 사용되었다.

[0358] 하기 합성 경로가 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일) 에 대해서 사용되었다:



[0359]

[0360]

간단하게, 에탄올 (80 mL) 중 2-메틸벤즈알데히드 (8 g, 66.58 mmol, 1.00 당량) 용액, 말론산 (7.6 g, 73.03 mmol, 1.10 당량), 피리딘 (5 mL) 을 250-mL 둥근바닥 플라스크에 넣었다. 생성된 용액을 48 시간 동안 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시켰다. 형성된 결정질을 여과에 의해서 수집하고 에탄올로 세척하였다. 그 결과 6 g (55%) 의 (*E*)-3-*o*-톨릴아크릴산을 백색 고체로서 수득하였다. 그 후, 메탄올 (80 mL) 중 (*E*)-3-*o*-톨릴아크릴산 (12 g, 73.99 mmol, 1.00 당량) 용액, 팔라듐 탄소 (2 g, 10%) 을 250-mL 둥근바닥 플라스크에 넣었다. 수소를 용액에 버블링시키고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 잔류물을 진공 하에 농축시켰다. 그 결과 12 g (98%) 의 3-*o*-톨릴프로파논산을 무색 오일로서 수득하였다. 그 후, TfOH (70 mL) 중 3-*o*-톨릴프로파논산 (12 g, 73.08 mmol, 1.00 당량) 용액을 250-mL 둥근바닥 플라스크에 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 얼음물을 첨가하고, DCM 으로 추출하였다. 배합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 EA/PE=1/100 내지 1/50 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 적용시켰다. 그 결과 10.6 g (98%) 의 4-메틸-2,3-디히드로인덴-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. 그 후, 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (270 mg, 1.36 mmol, 1.00 당량) 용액을 100-mL 3-넥 둥근바닥 플라스크에 넣었다. 이어서 N₂ 하에 적가하여 n-BuLi (0.55 mL, 2.5M) 을 첨가하고, 1 시간 동안 -70°C 에서 교반하였다. 여기에 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 4-메틸-2,3-디히드로인덴-1-온 (200 mg, 1.37 mmol, 1.00 당량) 을 적가하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간의 기간에 걸쳐 실온으로 가온하고, 혼합물을 실온에서 밤새 연속하여 교반하였다. 그 후, 물을 첨가하고 EA 로 추출하였다. 배합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 MPLC 로 정제하였다. 그 결과 250 mg (53%) 의 4-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올을 무색 오일로서 수득하였다. 마지막으로, HCOOH (10 mL) 중 4-메틸-1-(1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-올 (100 mg, 0.29 mmol, 1.00 당량) 용액, 팔라듐 탄소 (10 mg) 를 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 생성된 용액을 하룻밤 동안 가열 환류하였다. 용액의 pH 값을 수성 중탄산나트륨 용액을 사용하여 8 로 조절하고, EA 로 추출하였다. 배합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 MPLC 로 정제하였다. 그 결과 40 mg (67%) 의 2-(4-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)-1H-이미다졸을 백색 고체로서 수득하였다.

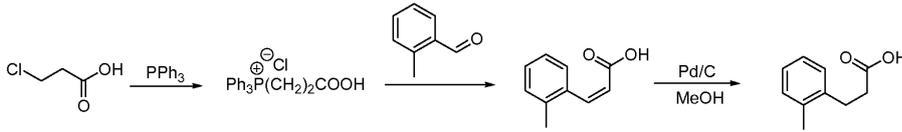
LCMS(m/e) 199 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.96-7.18 (m, 3H), 6.93 (s, 2H), 4.59 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.45-2.29 (s, 1H).

[0361]

[0362]

2-메틸벤즈알데히드 대신에 출발 물질로서 3-메틸벤즈알데히드를 사용하는 것을 제외하고, 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-7-메틸-1H-인덴-1-일) 에 대해서 동일한 합성 경로를 사용하였다.

[0363] 하기 화합물 (III) 의 치환된 이미다졸에 대해서 하기 합성 경로를 사용하였다:



[0364]

[0365] 간단하게, 건조 THF/DMSO (100 mL) 의 1:1 혼합물 중 2,3-디메틸벤즈알데히드 (4 g, 29.81 mmol, 1.00 당량) 및 (2-카르복시에틸)트리페닐포스파늄 클로라이드 (12.2 g, 32.90 mmol, 1.10 당량) 용액에 수소화 나트륨 (2.2 g, 64.17 mmol, 2.10 당량, 70%) 을 0°C 에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 수성 층을 농축 HCl (수성) 을 사용하여 pH 1-2 로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 배합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르=1/8 내지 1/2 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 적용시켰다. 그 결과 2.2 g (38%) 의 (E)-4-(2,3-디메틸페닐)부트-3-엔산을 무색 고체로서 수득하였다. 그 후, 메탄올 (30 mL) 중 (E)-4-(2,3-디메틸페닐)부트-3-엔산 (3.3 g, 17.35 mmol, 1.00 당량) 용액, 팔라듐 탄소 (0.5 g) 를 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 수소를 혼합물에 버블링시키고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 그 결과 3.2 g (95%) 의 4-(2,3-디메틸페닐)부탄산을 백색 고체로서 수득하였다. 그 후, TfOH (50 mL) 중 4-(2,3-디메틸페닐)부탄산 (3.2 g, 16.64 mmol, 1.00 당량) 용액을 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 얼음물을 첨가하고, DCM 으로 추출하였다. 배합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르=1/6 을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 적용시켰다. 그 결과 2.4 g (82%) 의 5,6-디메틸-3,4-디히드로나프탈렌-1(2H)-온을 담황색의 고체로서 수득하였다. 그 후, 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸 (1.14 g, 5.75 mmol, 1.00 당량) 용액을 100 mL 3-넥 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 이어서 n-BuLi (2.3 mL, 2.5M) 을 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 -70°C 에서 교반하였다. 여기에 5,6-디메틸-3,4-디히드로나프탈렌-1(2H)-온 (1 g, 5.74 mmol, 1.00 당량) 을 -70°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간의 기간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 그 후, 물을 첨가하고, EtOAc 로 추출하였다. 배합한 유기상을 무수 Na₂SO₄ 로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 MPLC 로 정제하였다. 그 결과 1.5 g (69%) 의 5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-올을 백색 고체로서 수득하였다.

[0366] LCMS(m/e) 373 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.00-7.03 (m, 2H), 6.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J=7.8 Hz, 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). 이어서, 디클로로메탄 (5 mL), 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중 5,6-디메틸-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)-1H-이미다졸-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-올 (250 mg, 0.67 mmol, 1.00 당량) 용액을 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 생성된 용액을 3 시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액의 pH 값을 중탄산나트륨을 사용하여 8 로 조절하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기 층을 배합하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 MPLC 로 정제하였다. 그 결과 30 mg (18%) 의 1-((1H-이미다졸-2-일)-5,6-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-올을 황색 고체로서 수득하였다.

LCMS(m/e) 359 (M+H); ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ ppm 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 3H), 6.78 (d, J=7.6 Hz, 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=8.4 Hz, 2H), -0.02 (s, 9H).

[0367]

[0368]

마지막으로, 메탄올 (10 mL) 중 2-(5,6-디메틸-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸 (100 mg, 0.45 mmol, 1.00 당량) 용액, 팔라듐 탄소 (20 mg, 10%) 를 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 수소를 용액에 버블링 시키고, 생성된 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하였다. 고체를 여과하고, 잔류물을 MPLC 로 정제하였다. 그 결과 80 mg (78%) 의 2-(5,6-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸을 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS(m/e) 213

(M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.02-7.15 (m, 2H), 6.86-6.95 (m, 3H), 4.39 (t, J=5.1 Hz, 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).

[0369]

[0370]

치료 방법

[0371]

본 발명의 또다른 양태에서, 유효량의 하나 이상의 화학식 (IA) 또는 (IB) 의 1-아릴피라졸 화합물을 화학식 (II) 또는 화학식 (III) 의 치환된 이미다졸 화합물과 함께, 약학적으로 또는 수의학적으로 허용되는 담체 및 임의로는 결정화 저해제와 함께 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 기생충 침입/감염을 예방 또는 치료하기 위한 방법이 제공된다. 본 발명의 조성물 또는 제형은 벼룩 및 진드기에 대해서 지속적인 효능을 갖고, 또한 벼룩 및 진드기 침입을 빠르게 근절시킬 수 있다.

[0372]

본 발명의 또다른 양태는 하나 이상의 1-아릴피라졸 화합물, 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물 (즉, 이의 조합), 및 임의로는 하나 이상의 결정화 저해제를 포함하는, 유효량의 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다 (이때, 1-아릴피라졸 및 치환된 이미다졸 화합물은 통상적인 담체로 투여됨).

[0373]

"치료하는" 또는 "치료하다" 또는 "치료" 는 치료 중인 동물에 침입하는 기생충의 근절 또는 기생충 수의 감소를 위해, 기생충이 침입한 동물에게 본 발명의 조성물을 적용 또는 투여하고자 하는 것이다. 본 발명의 조성물이 상기와 같은 기생충의 침입을 예방하기 위해서 사용될 수 있다는 점이 알려져 있다.

[0374]

본 발명의 하나의 구현예에서, 1-아릴피라졸 화합물(들)은 화학식 (IA) 또는 (IB) 의 화합물이다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 치환된 이미다졸 화합물(들)은 화학식 (II) 또는 화학식 (III) 의 치환된 이미다졸 화합물이다.

[0375]

벼룩 2 개의 화합물이 별도의 담체 중에 존재할지라도, 본 발명의 방법이 치환된 이미다졸 화합물로부터 별도로 1-아릴피라졸 화합물(들)을 투여하는 것 및 치환된 이미다졸 화합물(들)과 함께 1-아릴피라졸 화합물(들)을 투여하는 것을 포함하는 것이 당업자에 의해서 인식될 것이다. 예를 들어, 1-아릴피라졸 화합물(들)은 치환된 이미다졸 화합물(들)과 같이 동물에서 동일한 위치에서 투여될 수 있거나 또는 1-아릴피라졸 화합물(들)은 동물에서 상이한 위치에서 투여될 수 있다. 또한, 1-아릴피라졸 화합물(들)은 한가지 투여 방식 (예를 들어, 국소, 경구, 비경구 등)에 의해서 투여될 수 있는 반면에 치환된 이미다졸 화합물(들)은 상이한 투여 방식에 의해서 투여될 수 있다. 본 발명의 방법은 또한 치환된 이미다졸 화합물(들)과 동시에 또는 치환된 이미다졸 화합물(들)과 순차적으로 (즉, 상이한 시간으로) 1-아릴피라졸 화합물(들)의 투여를 포함한다.

[0376]

하기 프로토콜은 진드기 (*Rhipicephalus sanguineus*) 의 침입에 대한 이의 효과에 대한 1-아릴피라졸 화합물 및 화학식 (II) 의 치환된 이미다졸 화합물을 포함하는 본 발명의 시험 제형에 사용되는 처리 방법의 예이다.

[0377]

개별적인 개가 연구의 실험 단위이다 (전반적으로 양호한 건강을 가진 12 주령 이상의 비글). 이 연구를 위해 필요한 이벤트는 늦어도 -7 일에는 시작할 것이다. 연구의 인-라이프 단계 (in-life phase) 는 제 44 일에 종료될 것이다.

[0378] 표 3. 조작 스케줄.

대략의 연구 일	이벤트
-7 일 또는 그 이전	모든 개를 삼푸해줌. 연구 시설에 순응 시작함.
-4 일 또는 그 이전	~50 진드기로의 진드기 침입 전처리.
-3 일 또는 그 이전	연구에 대해서 이용가능한 모든 개들로부터 제거시까지 진드기를 계수함.
-1 일 또는 그 이전	투여량 계산을 위해 동물을 계량하고 전처리 진드기 수에 의해 처리군을 배분함.
-1 일	~50 진드기를 개에 침입시킴.
시행의 0 일부터 종료까지 매일 한 번 이상	건강 관찰을 위해 개를 관찰함.
0 일	처리군 2 & 3 에서 치료제를 개에게 투여함.
0 일 (처리 후 8 시간 ±1 시간)	진드기를 썸 카운트하고, 제거하지는 않음.
1 일 (처리 후 24 시간 ±2 시간)	진드기를 썸 카운트하고, 제거하지는 않음.
2 일 (처리 후 48 시간 ±2 시간)	제거시까지 진드기를 계수함.
7, 14, 21, 28, 35 및 42 일	침입 상자 내에서 ~50 진드기를 개에 침입시킴.
7, 14, 21, 28, 35 및 42 일 (진드기의 침입 후 1 시간 ±30 분)	침입 상자로부터 개를 꺼내고 침입 상자 내에 살아있는 진드기 및 죽은 진드기를 계수함.
7, 14, 21, 28, 35 및 42 일 (진드기의 침입 후 8 시간 ±1 시간)	진드기를 썸 카운트하고, 제거하지는 않음.
8, 15, 22, 29, 36 및 43 일 (진드기의 침입 후 24 ±2 시간)	진드기를 썸 카운트하고, 제거하지는 않음.
9, 16, 23, 30, 37 및 44 일 (진드기의 침입 후 48 ±1 시간)	제거시까지 진드기 계수함.

[0379]

[0380]

개들은 -7 일 또는 그 이전에 비-살충성 삼푸로 삼푸해 줄 것이다. 개들은 배분을 위해서 -4 일 또는 그 이전에 대략 50 마리의 *R. sanguineus* 로 침입될 것이다. 개들은 -1, 7, 14, 21, 28, 35 및 42 일에 대략 50 마리의 *R. sanguineus* 로 침입될 것이다. 개들은 진드기의 침입 시간부터 침입 후 1 시간 (±30 분)까지 침입 상자 내에서 갇혀있을 것이다. 처리 또는 침입 후 8 시간 (±1 시간) 및 24 시간 (±2 시간) 에 장갑 낀 손으로 털을 통해서 느낌으로, 및 털을 분리하여 진드기를 찾고 확인하여 진드기 계수가 수행될 것이고, 조작 스케줄에 따라 제거 없이 계수 (썸 카운트 (thumb count)) 될 것이다. 진드기는 조작 스케줄에 따라 처리 또는 침입 후 48 시간 (±2 시간) 동안 제거시까지 계수될 것이다. 상자에 남아있는 살아있는 진드기 및 죽은 진드기는 모두 조작 스케줄에 따라 계수될 것이다. 개인 보호 장비 및 진드기 계수를 위해 사용되는 장비는 처리 그룹에 배정되거나 또는 일회용일 것이고, 처리 그룹 사이에서 변할 수 있다.

[0381]

개들은 전처리 진드기 수의 감소에 의해서 서열화될 것이다. 개들은 3 마리의 개 각각의 5 회 반복으로 형성될 것이다. 가장 많은 진드기 수를 갖는 3 마리의 개들이 반복 1 을 형성하고; 다음 3 마리가 반복 2 를 형성하는 식으로 형성될 것이다. 반복 내에서, 1 마리의 개가 각각 3 개의 처리군으로 랜덤으로 배분될 것이다. 이는 반복 2 ~ 5 에서 반복될 것이다. 조사 물질은 털을 분리하고 두개골 및 견갑골의 기저 사이의 목의 정중선 상의 단일 지점에서 피부에 직접적으로 적용함에 의해서 적용될 것이다.

[0382]

진드기 수

[0383]

진드기는 조작 스케줄에 따라 처리 또는 침입 후 8 시간 (±1 시간) 및 24 시간 (±2 시간) 에서 썸 카운트 될 것이다. 진드기는 조작 스케줄에서와 같이 처리 또는 침입 후 48 시간 (±2 시간) 에서 계수되고 제거될 것이다 (표 3). 진드기 수는 각각의 시간 포인트에서 처리군에 의해 기하 평균의 계산을 위해서 (수 + 1) 의 자연 로그로 변형될 것이다. 상응하는 대조군 평균으로부터 백분율 감소는 화학식 $[(C - T) / C] \times 100$ 을 사용하여 계산될 것이다 (식 중, C = 대조군에 대한 기하 평균이고, T = 처리군에 대한 기하 평균임). 연구

를 통해 처리군에 대한 백분율 감소의 플롯이 구성될 것이다.

[0384]

피프로닐 및 아미트라즈 조합의 비교 연구 결과

[0385]

화학식 (II) 의 치환된 이미다졸 (즉, 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일), 또한 ML-449 로서 지칭됨) 과 조합된 1-아릴피라졸 (즉, 피프로닐) 의 제형을 상기 개괄된 바와 같이 아미트라즈와 조합되는 피프로닐, 및 비처리 개들의 진드기에 대한 효능에 대해서 비교하였다.

[0386]

처리군

[0387]

처리군 1 의 개들은 처리되지 않았다. 처리군 2 는 계산에 따라 피프로닐을 받았다: 개의 중량 (kg) x 0.067 mL/kg = 계산된 투여량. 처리군 2 는 또한 계산에 따라 아미트라즈를 받았다: 개의 중량 (kg) x 0.040 mL/kg = 계산된 투여량. 처리군 3 은 상기 계산된 바와 같이 피프로닐을 받았다. 처리군 3 은 또한 계산에 따라 ML-449 (즉, 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일) 을 받았다: 개의 중량 (kg) x 0.067 mL/kg = 계산된 투여량.

[0388]

조사 물질은 털을 분리하고 두개골 및 견갑골의 기저 사이의 목의 정중선 상의 단일 지점에서 피부에 직접적으로 적용함에 의해서 적용될 것이다. 피프로닐 및 아미트라즈는 모든 주사기의 물질이 단일 지점에 적용될 수 있도록 주사기의 끝이 서로 가깝게 위치하는 별도의 주사기에서 적용될 것이다.

[0389]

처리군	썸 카운트 일	1/24hr	7/8hr	8/24hr	14/8hr	15/24hr	21/8hr	22/24hr	28/8hr	29/24hr	35/8hr	36/24hr	42/8hr	43/24hr
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
기하평균	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
기하평균	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
%														
감소	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
기하평균	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
%														
감소	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

[0390]

표 4. 비처리 개들 (처리군 1), 피프로닐 및 아미트라즈로 처리된 개들 (처리군 2) 및 피프로닐 및 ML-449 로 처리된 개들 (처리군 3, 즉, 피프로닐과 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일)의 조합)에 대한 진드기의 썸 카운트.

[0391]

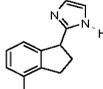
표 4의 데이터는 피프로닐 및 아미트라즈의 조합 (처리군 2) 뿐만 아니라 피프로닐과 ML-449의 조합 (처리군 3)이 썸 카운트된 진드기의 수를 감소시키는 것을 나타낸다. 또한, 43일 이상에서, ML-449군에 대해 썸 카운트된 진드기의 수는 피프로닐 및 아미트라즈군에 대해 썸 카운트된 진드기의 수보다 상당히 낮게 유지된다 (예를 들어, ML-449에 대해 썸 카운트된 진드기에서 93.6% 감소 대(vs) 피프로닐 및 아미트라즈 처리군에 대해 썸 카운트된 진드기에서 56.3% 감소).

[0392]

본 발명의 시험 화합물에 대해 사용된 또다른 선별 방법은 진드기 접촉 행동 검정 (TCBA)이다. 진드기에서 흥분성 활성을 유발하는 화합물은 이들의 운동성을 증가시킬 것이고, 따라서 피프로닐이 존재하는 경우에, 피프로닐과 접촉하는 기생충의 기회를 증가시킨다.

[0393] TCBA 를 유리 바이알 내 *Rhipicephalus sanguineus* 상에서 수행하였다. 간단하게, 페이퍼 디스크를 목적하는 양의 시험 화합물로 처리하고, 대략 10 마리의 진드기를 바이알에 위치시켰다. 진드기가 흥분성 반응에 대해서 관찰되고, 그렇지 않으면 평가에 대해서 자극을 받지 않는다.

[0394] 이 관찰로부터, 흥분성 반응에 대한 EC₅₀ 을 수립하였다. 관찰은 처리 후 4 시간 및 24 시간에서 이루어졌다. TCBA 에 대해서 낮은 EC₅₀ 를 입증하는 화합물은 피프로닐과 조합하여 증가된 치사율에 대해서 추가로 시험하였다. 시험 결과는 하기와 같다.

				
	아미트라즈	데미디트라즈 라세미체 (Pfizer)	ML-449	2-(5-메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸
TCBA 검정 EC ₅₀ (@ 24 h, ppm)	1.6	5	6	6
피프로닐 조합(25ppm) (6h 치사율) 투여량(ppm)	12.5	12.5	25	25

[0395] 표 5. 아미트라즈, 데미디트라즈, 및 화합물 (II) (예를 들어, ML-449) 및 화합물 (III) (예를 들어, 2-(5-메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸)으로부터 선택된 본 발명의 화합물에 대한 TCBA 및 조합된 피프로닐 결과.

[0397] ML-449 (6 ppm) 및 2-(5-메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸 (6 ppm) 에 대한 TCBA EC₅₀ 값을 아미트라즈 (1.6 ppm) 및 데미디트라즈 (5 ppm) 의 TCBA EC₅₀ 값과 비교하였다. 그 후, 화합물을 피프로닐 (25 ppm) 과 조합하고, 6 시간 동안 100% 치사율에 대해서 시험하였다. 피프로닐과 조합된 아미트라즈 및 데미디트라즈 12.5 ppm 이 6 시간 내에 100% 치사율을 생성한 반면에, ML-449 및 2-(5-메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸은 동일한 효과를 생성하기 위해 25 ppm 이 필요했다. 본 발명의 화학식 (II) 의 또다른 화합물, 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-7-메틸-1H-인덴-1-일) 은 6 ppm 의 TCBA EC₅₀ 값으로 보고되었다 (테이터는 나타내지 않음). 이는 피프로닐과 조합하여 시험되지 않았다.

[0398] 본 발명의 또다른 양태는 통상의 수의학상 허용되는 담체에서 하나 이상의 치환된 이미다졸 화합물(들)과 조합되는 1-아릴피라졸 화합물(들) 하나 이상을 포함하는, 동물에서 기생충의 침입을 치료 또는 예방하기 위한 키트이다.

[0399] 또한, 화학식 (II) 또는 화학식 (III) 의 치환된 이미다졸 및 1-아릴피라졸의 특정한 상승적 조성물은 키트를 사용하여 동물에서 기생충의 우수한 조절을 하면서 장시간 동안 열화 없이 저장되고 투여될 수 있다.

[0400] 키트는 전술된 임의의 수의학적으로 허용되는 담체를 포함하여, 하나 이상의 공동에서 상기 기재된 임의의 1-아릴피라졸 조성물을 포함할 수 있다.

[0401] 하나의 구현예에서, 1-아릴피라졸 화합물(들)과 조합되는 수의학적으로 허용되는 담체는 C₁-C₁₀ 알코올 또는 이의 에스테르 (아세테이트, 예를 들어 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등을 포함함), C₁₀-C₁₈ 포화 지방산 또는 이의 에스테르, C₁₀-C₁₈ 모노불포화 지방산 또는 이의 에스테르, 지방족 이산의 모노에스테르 또는 디에스테르, 글리세롤 모노에스테르 (예를 들어, 모노글리세리드), 글리세롤 디에스테르 (예를 들어, 디글리세리드), 글리세롤 트리에스테르 (예를 들어, 트리글리세리드, 예를 들어 트리아세틴), 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 글리콜 카르보네이트, 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 (PEGs) 또는 모노에테르, 디에테르, 모노에스테르 또는 이의 디에스테르 (예를 들어, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르), 또는 이의 혼합물을 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다.

[0402] 또다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 아세톤, 아세토니트릴, 벤질 알코올, 에탄올, 이소프로판올, 디이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 아디페이트 (CERAPHYL 230 로서도 공지됨), 부틸 디글리콜, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, N-메틸피롤리돈을 포함하여 2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, 부틸

아세테이트, 옥틸 아세테이트, 프로필렌 카르보네이트, 부틸렌 카르보네이트, 디메틸 술폰시드, 디메틸포름아미드 및 디메틸아세트아미드를 포함하는 아미드, 또는 이의 임의의 조합을 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다.

- [0403] 또다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 알콕시벤젠 화합물을 포함하여 아릴 에테르; 지방족 및 방향족 카르복실산, 예를 들어 벤조산 에스테르를 포함하여 카르복실산 에스테르, 및 다수의 카르복실레이트 기를 갖는 화합물; 지방족 케톤, 포화 지방족 케톤, 시클릭 케톤, 또는 이의 혼합물을 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다.
- [0404] 또다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 C₁-C₁₀ 카르복실산 에스테르, 페닐 카르복실산 에스테르, 카르복실산 벤질 에스테르, 벤조산 C₁-C₄ 알킬 에스테르, C₁-C₆ 포화 지방족 케톤, 및 이의 혼합물을 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다.
- [0405] 또다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 메톡시벤젠, 부틸 아세테이트, 벤질 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 벤조에이트, 벤질 벤조에이트, 옥틸 아세테이트 또는 이의 혼합물을 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다.
- [0406] 또다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 하나 이상의 용매(들)을 포함한다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 약 2 내지 약 40, 2 내지 약 20, 5 내지 약 30, 또는 10 내지 약 30 의 유전율을 갖는 용매를 포함한다.
- [0407] 다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 약 2 내지 약 15 또는 약 3 내지 약 10 의 유전율을 갖는 하나 이상의 용매를 포함한다. 또다른 구현예에서, 하나 이상의 용매의 유전율은 약 3.5 내지 약 10 이다. 또다른 구현예에서, 하나 이상의 용매의 유전율은 약 4 내지 약 6.5 이다.
- [0408] 또다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 하나 이상의 반양성자성 용매, 바람직하게는 극성 반양성자성 용매를 포함한다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 약 2 내지 약 40, 2 내지 약 20, 5 내지 약 30, 또는 10 내지 약 30 의 유전율을 갖는 하나 이상의 반양성자성 용매(들)을 포함한다.
- [0409] 다른 구현예에서, 수의학적으로 허용되는 담체는 약 2 내지 약 15 또는 약 3 내지 약 10 의 유전율을 갖는 하나 이상의 반양성자성 용매(들)을 포함한다. 또다른 구현예에서, 하나 이상의 반양성자성 용매(들)의 유전율은 약 3.5 내지 약 10 이다. 또다른 구현예에서, 하나 이상의 반양성자성 용매(들)의 유전율은 약 4 내지 약 6.5 이다. 일부 구현예에서, 용매는 상기 기재된 범위의 유전율을 갖는 극성 반양성자성 용매일 것이다.
- [0410] 본 발명의 조성물은 경구 제형, 주사가능한 제형, 및 국소, 피부 또는 피하 제형을 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는, 상이한 형태의 투여에 적합한 다양한 형태로 존재할 수 있다.
- [0411] 본 발명의 조성물은 경구 용도에 적합한 형태, 예를 들어, 미끼로서 (예를 들어, 본원에 참고로 포함되어 있는 U.S.특허 제 4,564,631 호 참조), 식이 보충제, 트로키제, 마름모꼴 캔디(lozenges), 츄어블스(chewables), 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 에멀전, 수성 또는 유성 현탁액, 수성 또는 유성 용액, 경구 드렌치 제형, 분산 가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르, 장용성 제형 또는 페이스트로 존재할 수 있다. 경구용 조성물은 약학 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 상기 조성물은 약학적으로 품격 있고 맛이 좋은 제제를 제공하기 위하여 감미제, 고미제, 착향제, 착색제 및 보존제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다.
- [0412] 정제는 정제의 제조에 적합한 무독성의, 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 활성 성분을 포함할 수 있다. 이들 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산 나트륨, 락토오스, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 콘 스타치, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 녹말, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있고, 정제는 위장관에서 분해 및 흡수를 지연시키기 위해서 공지된 기술에 의해서 코팅되지 않거나 코팅될 수 있고, 그렇게 함으로써 더 긴 기간에 걸쳐 지속되는 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 이들은 또한 U.S.특허 제 4,256,108 호; 제 4,166,452 호; 및 제 4,265,874 호 (이들은 그 전문이 본원에 참고로 포함되어 있음) 에 기재되어 있는 기술에 의해서 코팅되어, 제어된 방출을 위한 삼투성 치료 정제를 형성할 수 있다.
- [0413] 경구용 제형은 경질 젤라틴 캡슐일 수 있고, 이때 활성 성분은 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 칼슘

포스페이트 또는 고령토와 혼합된다. 캡슐은 또한 연질 젤라틴 캡슐일 수 있고, 이때 활성 성분은 물 또는 혼화성 용매, 예를 들어 프로필렌 글리콜, PEG 및 에탄올, 또는 오일 매질, 예를 들어 낙화생유, 유동 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된다.

[0414] 본 발명의 조성물은 또한 수중유적 또는 유중수적 에멀전의 형태로 존재할 수 있다. 유상은 식물성 오일, 예를 들어, 올리브 유 또는 땅콩 기름, 또는 광유, 예를 들어, 유동 파라핀 또는 이의 혼합물일 것이다. 적합한 유화제는 자연적으로 발생한 인지질, 예를 들어, 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도되는 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 모노레이트, 및 상기 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합체, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미제, 고미제, 착향제, 또는 보존제를 포함할 수 있다.

[0415] 제형의 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 마이크로에멀전의 형태로 존재한다. 마이크로에멀전은 액체 담체 비히클로서 적절하다. 마이크로에멀전은 수상, 유상, 계면활성제 및 보조계면활성제를 포함하는 4 차 시스템이다. 이들은 반투명하고 등방성인 액체이다. 마이크로에멀전은 유상 중 수상의 미세액적의 안정적인 분산 또는 반대로 수상 중 유상의 미세액적의 안정적인 분산으로 구성된다. 이들 미세액적의 크기는 200 nm 미만이다 (에멀전의 경우, 1000 내지 100,000 nm). 계면 막은 계면 장력을 낮춤으로써 인해서 마이크로에멀전을 자연발생적으로 형성되게 해주는, 계면 활성 (SA) 및 보조-계면 활성 (Co-SA) 분자의 교대로 구성된다.

[0416] 유상의 한 구현예에서, 유상은 미네랄 또는 식물성 오일, 불포화 폴리글리코실화 글리세리드 또는 트리글리세리드, 또는 대안적으로 상기 화합물의 혼합물로부터 형성될 수 있다. 유상의 한 구현예에서, 유상은 트리글리세리드를 포함한다. 유상의 또다른 구현예에서, 트리글리세리드는 중쇄 트리글리세리드, 예를 들어 C₈-C₁₀ 카프릴산/카프르산 트리글리세리드이다. 유상의 또다른 구현예는 마이크로에멀전의 약 2 내지 약 15%; 약 7 내지 약 10%; 및 약 8 내지 약 9% v/v 로 이루어지는 균으로부터 선택되는 % v/v 범위를 나타낼 것이다.

[0417] 수상은 예를 들어 물 또는 글리콜 유도체, 예를 들어 프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 글리세롤을 포함한다. 글리콜 유도체의 한 구현예에서, 글리콜은 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 이의 혼합물로 이루어지는 균으로부터 선택된다. 일반적으로, 수상은 마이크로에멀전 중 약 1 내지 약 4% v/v 의 비율을 나타낼 것이다.

[0418] 마이크로에멀전에 대한 계면활성제는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, 폴리글리콜화 C₈-C₁₀ 글리세리드 또는 폴리글리세릴-6 디올레이트를 포함한다. 이들 계면활성제에 추가로, 보조계면활성제는 단쇄 알코올, 예를 들어 에탄올 및 프로판올을 포함한다.

[0419] 일부 화합물은 상기 언급된 세 가지 구성 성분, 즉, 수상, 계면활성제 및 보조계면활성제가 통상적이다. 그러나, 동일한 제형의 각각의 구성 성분에 대해서 상이한 화합물을 사용하는 것은 익히 숙련자의 기술 수준 내에 있다. 계면활성제/보조계면활성제의 양에 대한 한 구현예에서, 보조계면활성제 대 계면활성제의 비율은 약 1/7 내지 약 1/2 일 것이다. 보조계면활성제의 양에 대한 또다른 구현예에서, 비율은 마이크로에멀전 중 약 25 내지 약 75% v/v 의 계면활성제 및 약 10 내지 약 55% v/v 의 보조계면활성제일 것이다.

[0420] 유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어, 땅콩 유, 올리브 유, 참기름 또는 야자 유, 또는 광유, 예를 들어 유동 파라핀에서 활성 성분을 현탁시켜서 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 농조화제, 예를 들어, 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 감미제, 예를 들어 수크로오스, 사카린 또는 아스파탐, 고미제, 및 착향제는 맛이 좋은 경구 제제를 제공하기 위해서 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 산화방지제, 예를 들어 아스코르브산 또는 기타 공지된 보존제의 첨가에 의해서 제조될 수 있다.

[0421] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 함께 혼합하여 활성 물질을 포함할 수 있다. 상기 부형제는 현탁제, 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시-프로필메틸셀룰로오스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 고무 및 아라비아 고무이고; 분산제 또는 습윤제는 자연적으로 발생하는 인지질, 예를 들어 레시틴, 또는 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합체, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합체, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세타놀, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유도되는 부분 에스테르의 축합체, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도되는 부분 에스테르의 축합체, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필, p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제, 및 하나 이상의 감미제

또는 고미제, 예를 들어 상기 기재한 것들을 포함할 수 있다.

- [0422] 물의 첨가에 의해서 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산 가능한 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기 이미 언급한 것들에 의해서 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어, 감미제, 고미제, 착향제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0423] 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로오스로 제형화될 수 있다. 상기 제형은 또한 완화제, 보존제, 착향제(들) 또는 착색제(들)을 포함할 수 있다.
- [0424] 본 발명의 또다른 구현예에서, 조성물은 페이스트 형태로 존재할 수 있다. 페이스트 형태에서 구현예의 예는 본원에 참고로 포함되어 있는 U.S. 특허 제 6,787,342 호 및 제 7,001,889 호에 기재된 것들을 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다. 본 발명의 활성제에 추가로, 페이스트는 또한 발연 실리카; 점도 개질제; 담체; 임의로는 흡수제; 및 임의로는 착색제, 안정제, 계면활성제, 또는 보존제를 포함할 수 있다.
- [0425] 페이스트 제형을 제조하는 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0426] (a) 혼합에 의해 활성제를 담체로 용해 또는 분산시키는 단계;
- [0427] (b) 발연 실리카를 용해된 활성제 화합물을 함유하는 담체에 첨가하는 단계 및 실리카가 담체에서 분산될 때까지 혼합하는 단계;
- [0428] (c) 단계 (b) 동안 갇힌 공기를 누출하기 위해 충분한 시간 동안 (b) 에서 형성된 중간체를 정착시키는 단계; 및
- [0429] (d) 균일한 페이스트를 제조하기 위해 점도 개질제를 중간체에 혼합하여 첨가하는 단계.
- [0430] 상기 단계는 예시적이지만 제한되지는 않는다. 예를 들어, 단계 (a) 가 마지막 단계일 수 있다.
- [0431] 제형의 한 구현예에서, 제형은 활성제 화합물, 발연 실리카, 점도 개질제, 흡수제, 착색제; 및 친수성 담체를 함유하는 페이스트이고, 이는 트리아세틴, 모노글리세리드, 디글리세리드, 또는 트리글리세리드이다. 페이스트는 또한 PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, 모노에탄올아민, 트리에탄올아민, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노-올레이트 (폴리소르베이트 80 또는 Tween 80), 또는 폴리옥사머 (예를 들어, Pluronic L 81) 를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는 점도 개질제를 포함할 수 있고; 마그네슘 카르보네이트, 탄산칼슘, 녹말, 또는 셀룰로오스 및 이의 유도체를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는 흡수제를 포함할 수 있다.
- [0432] 착색제는 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 착색제는 당업계에 통상적으로 공지된 것들이다. 구체적인 착색제는 예를 들어, 염료, FD&C Blue #1 Aluminum Lake, 캐러멜, 산화 철 또는 상기 임의의 혼합물을 기초로 하는 착색제를 포함한다. 유기 염료 및 티타늄 디옥시드가 특히 바람직하다. 바람직한 범위는 약 0.5% 내지 약 25% 를 포함한다.
- [0433] 조성물은 살균된 주사가능한 용액 또는 수성 또는 유성 현탁액의 형태로 존재할 수 있다. 이들 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 살균된 주사가능한 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매에서의 살균된 주사가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄 디올에서의 용액으로 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화 나트륨 용액이다. 공용매, 예를 들어 에탄올, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 또한 사용될 수 있다. 보존제, 예를 들어 페놀 또는 벤질 알코올이 사용될 수 있다.
- [0434] 또한, 살균된, 고정유가 통상적으로 용매 또는 분산매로서 사용될 수 있다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 임의의 완하성 지방유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들어 올레산은 주사가능한 제제로의 사용이 발견된다.
- [0435] 국소, 피부 및 피하 제형은 에멀전, 크림, 연고, 젤, 페이스트, 분말, 샴푸, 푸어-온 (pour-on) 제형, 즉석으로 사용가능한 (ready-to-use) 제형, 스팟-온 (spot-on) 용액 및 현탁액을 포함할 수 있다. 본원의 활성제(들) 사이에서 본 발명의 화합물 하나 이상 (스팟-온 조성물) 을 포함하여 본 발명의 화합물 또는 조성물의 국소 적용은 본 발명의 화합물을 동물의 선 (예를 들어, 피지선)을 통해서 분배하게 해주거나 또는 활성제(들)이 전신 작용 (혈장 농도) 을 달성하거나 또는 털을 통해서 달성하게 해 줄 수 있다. 화합물이 선을 통해서 분배되는 경우에, 선은 병원소로서 작용할 수 있고, 지속적인, 예를 들어 1-2 개월 이상의 효과를 가질 수 있다.

Cotchet 및 동료들은 스팟-온 투여 후 비글견의 각질층, 생육성 표피 및 피지선 및 표층으로의 피프로닐 (1-아릴피라졸 화합물) 의 분배를 보고하였다 (Cochet 등, 문헌 [Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet..., 1997, 22(3), 211-216] 참조). 공보는 ¹⁴C 방사성표지 약물을 사용하여 피프로닐이 적용 지점으로부터 대체되고, 전체 피부에 분배되는 것을 입증하였고, 이때 처리 후 56 일까지 지속적으로 검출되었다. 스팟-온 제형은 전형적으로 전체 동물이 아닌 영역을 지칭하는 국소 부위에서 적용된다. 국소 부위의 한 구현예에서, 위치는 어깨 사이이다. 또다른 구현예에서, 국소 부위는 스트라이프, 예를 들어, 동물의 머리에서 꼬리까지의 스트라이프이다.

[0436] 푸어-온 제형은 예를 들어, 본원에 참고로 포함되어 있는 U.S.특허 제 6,010,710 호에 기재되어 있다. 푸어-온 제형은 유리하게는 유성이고, 일반적으로 희석제 또는 비히클을 포함하고, 또한 활성 성분에 대해서 용매 (예를 들어, 유기 용매) 를 포함한다 (후자가 희석제에서 용해되지 않는 경우임). 푸어-온 제형은 가축, 예를 들어 소 및 양에게 투여될 수 있다. 한 구현예에서, 방법은 가축이 가축 사육장에 도착하기 전에 용액을 가축에게 적용하는 것을 포함하고, 동물이 도살되기 전에, 상기 적용이 마지막으로 될 수 있다.

[0437] 본 발명의 조성물은 또한 본원에 참고로 포함되어 있는 U.S.특허 제 5,885,607 호에 기재된 바와 같이 칼라 (collar) 에서 형성될 수 있다. 본 발명의 범주 내에서, 칼라를 제조하기 위해 통상적으로 사용되는 매트릭스가 사용될 수 있다. 칼라의 한 구현예에서, 언급될 수 있는 칼라는 U.S.특허 제 3,318,769 호; 제 3,852,416 호; 제 4,150,109 호 및 제 5,437,869 호 (전부 참고로 포함되어 있음) 에 기재된 바와 같이 PVC (폴리비닐 클로라이드) 및 기타 비닐 중합체를 기초로 하는 매트릭스이다.

[0438] 가소제는 특히 아디페이트, 프탈레이트, 포스페이트 및 시트레이트로부터 선택될 수 있다. 칼라의 또다른 구현예에서, 하나 이상의 가소제는 또한 PVC 에 첨가되고, 이들 가소제는 특히 하기 화합물로부터 선택된다: 디에틸 프탈레이트, 디옥틸 세바케이트, 디옥틸 아디페이트, 디이소데실 프탈레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 디에틸 헥실 프탈레이트, 디-n-부틸 프탈레이트, 벤질 부틸 프탈레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리크레실 포스페이트, 및 2-에틸헥실 디페닐 포스페이트.

[0439] 칼라의 또다른 구현예에서, PVC 매트릭스는 특히 EP 0 539 295 및 EP 0 537 998 에 따라, 1 차 잔류 가소제 및 2 차 가소제의 존재 하에 사용될 것이다.

[0440] 제 2 가소제 중에서, 하기 생성물이 언급될 수 있다: 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 트리아세틴, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리페닐 포스페이트. 통상적인 가소제가 또한 이에 첨가될 수 있다.

[0441] 본 발명의 목적의 경우, 용어 외부 소자는 칼라와 동일한 기능을 제공하기 위해 동물에 외부적으로 접촉될 수 있는 임의의 소자를 나타내는 것으로 이해되어야 한다.

[0442] 본 발명의 한 구현예에서, 1-아릴피라졸 및 치환된 이미다졸의 조합은 제형 중에 약 2% 내지 약 55% (w/v); 약 10% 내지 약 35% w/v; 또는 약 18% 내지 약 27% w/v 의 농도로 존재한다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 1-아릴피라졸의 양은 제형 중에 약 1% 내지 약 25% (w/v); 약 5% 내지 약 15% (w/v); 또는 약 8% 내지 약 12% (w/v) 의 농도로서 존재한다.

[0443] 본 발명의 또다른 구현예에서, 제형 중 치환된 이미다졸의 양은 약 1% 내지 약 30 (w/v); 약 5% 내지 약 20% (w/v); 또는 약 10% 내지 약 15% (w/v) 이다.

[0444] 수의학적으로 허용가능한 담체는 일반적으로 희석제 또는 비히클 및 또한 활성 성분이 희석제에 불용성이거나, 희석제에서 불안정하거나 분해되는 경우에 활성 성분에 대한 용매 (예를 들어, 유기 용매) 를 포함할 것이다.

[0445] 본 발명에서 사용될 수 있는 유기 용매는 상기 기재된 것을 포함하고 제한 없이 하기를 포함한다: 아세틸트리부틸 시트레이트, 올레산, 지방산 에스테르 예컨대 디메틸 에스테르, 디이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 아디페이트 (CERAPHYL 230 으로 또한 공지됨), 아세톤, 메틸이소부틸 케톤 (MIK) 및 메틸 에틸 케톤 등을 포함하는 케톤, 아세토니트릴, 벤질 알코올, 메탄올, 에틸 알코올, 이소프로판올, 부탄올, 방향족 에테르 예컨대 아니솔, 부틸 디글리콜, 디메틸아세트아미드 및 디메틸포름아미드를 포함하는 아미드, 디메틸 술폰옥사이드, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 모노메틸아세트아미드, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액상 폴리옥시에틸렌 글리콜, N-메틸피롤리돈을 포함하는 2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 카르복실산의 C₁-C₁₀ 에스테르 예컨대 부틸 또는 옥틸 아세테이트, 벤질 아세테이트, 벤질

벤조에이트, 에틸 벤조에이트 등을 포함하는 아릴 에스테르, 프로필렌 카르보네이트, 부틸렌 카르보네이트, 및 디에틸 프탈레이트, 또는 이러한 용매 중 둘 이상의 혼합물.

[0446] 본 발명의 한 구현예에서, 제형의 약학적으로 또는 수의학적으로 허용가능한 담체는 C₁-C₁₀ 알코올 또는 이의 에스테르 (아세테이트, 예컨대 에틸 아세테이트 등을 포함), C₁₀-C₁₈ 포화 지방산 또는 이의 에스테르, C₁₀-C₁₈ 단일 불포화 지방산 또는 이의 에스테르, 지방족 2산의 모노에스테르 또는 디에스테르, 글리세롤 모노에스테르 (예를 들어 모노글리세리드), 글리세롤 디에스테르 (예를 들어 디글리세리드), 글리세롤 트리에스테르 (예를 들어 트리글리세리드 예컨대 트리아세틴), 글리콜, 글리콜 에테르, 글리콜 에스테르 또는 글리콜 카르보네이트, 다양한 등급의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 그의 모노에테르, 디에테르, 모노에스테르 또는 디에스테르 (예를 들어 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르), 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0447] 본 발명의 또다른 구현예에서, 유기 용매는 디이소프로필 아디페이트, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, N-메틸피롤리돈을 포함하는 2-피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, 부틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 프로필렌 카르보네이트, 올레산, 또는 이러한 용매 중 둘 이상의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0448] 한 구현예에서, 용매는 카르복실산의 C₁-C₁₀ 에스테르 예컨대 부틸 또는 옥틸 아세테이트를 포함한다.

[0449] 기타 용매는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, 부틸 아세테이트 및 옥틸 아세테이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0450] 일부 구현예에서, 유기 용매는 유전율이 약 2 내지 약 35, 약 10 내지 약 35, 또는 약 20 내지 약 30 일 것이다. 다른 구현예에서, 용매는 유전율이 약 2 내지 약 20, 또는 약 2 내지 약 10 일 것이다. 전체 조성물 중 이러한 유기 용매의 함량은 조성물의 100% 에 대한 보수 (complement) 를 나타낼 것이다. 위에서 논의된 바와 같이, 유전율이 이들 범위 내에 있는 유기 용매는 전형적으로 반양성자성 용매, 예컨대 극성 반양성자성 용매일 것이다.

[0451] 담체는 용매의 혼합물을 포함할 수 있다. 한 구현예에서, 제형은 유기 용매 및 유기 조용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 제형은 비등점이 약 300 °C 미만 또는 약 250 °C 미만인 조용매를 포함한다. 다른 구현예에서, 조용매는 비등점이 약 200°C 미만 또는 약 130°C 미만이다. 다른 구현예에서, 조용매는 유전율이 약 2 내지 약 40 또는 약 10 내지 약 40 이다. 다른 구현예에서, 조용매는 유전율이 약 20 내지 약 30 이다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 조용매는 유전율이 약 2 내지 약 10 이다.

[0452] 제형이 유기 용매 및 조용매를 포함할 때, 일부 구현예에서 조용매는 조성물 중에 유기 조용매/유기 용매 중량/중량 (W/W) 비율 약 1/15 내지 약 1/2 로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 조용매는 휘발성이어서 건조 촉진제로서 작용하고, 유기 용매와 혼화성이고, 물과 혼화성 또는 비혼화성일 수 있다.

[0453] 용매는 활성제 화합물의 농도 및 그것의 용매에의 용해도에 비례하여 사용될 것이다. 가능한 최저 부피가 고려될 것이다. 비히클은 100% 의 나머지를 구성한다.

[0454] 비히클 또는 희석제는 디메틸 술폭시드 (DMSO), 글리콜 유도체 예컨대, 예를 들어, 프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 글리세롤일 수 있다. 비히클 또는 희석제로서, 식물성 오일 예컨대 제한 없이 대두 오일, 땅콩 오일, 피마자 오일, 옥수수 오일, 면실유, 올리브 오일, 포도씨 오일, 해바라기 오일 등; 미네랄 오일 예컨대 제한 없이 바셀린, 파라핀, 실리콘 등; 지방족 또는 시클릭 탄화수소 또는 대안적으로 예를 들어 중쇄 (예컨대 C₈-C₁₂) 트리글리세리드가 또한 언급될 수 있다.

[0455] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, 연화제 또는 확산제 또는 필름-형성제가 첨가될 것이다. 연화제 또는 확산제 또는 필름-형성제의 한 구현예는 하기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 물질이다:

[0456] (a) 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알코올, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르; 레시틴, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 실리콘 오일, 폴리디오르가노실록산 오일 (예컨대, 폴리디메틸실록산 (PDMS) 오일), 예를 들어 실란올 관능성을 함유하는 것, 또는 45V2 오일,

[0457] (b) 음이온성 계면활성제, 예컨대, 알칼리성 스테아레이트, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 스테아레이트; 칼슘 스테아레이트, 트리에탄올아민 스테아레이트; 나트륨 아비에테이트; 알킬 술페이트 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트 및 나트륨 세틸 술페이트); 나트륨 도데실벤젠술포네이트, 나트륨 디옥틸술포숙시네이트; 지방산 (예를 들

어, 코코넛 오일로부터 유도된 것),

- [0458] (c) 양이온성 계면활성제, 예컨대, 화학식 $N^+R'R''R'''Y^-$ (식 중, 라디칼 R 은 임의로 히드록시화된 탄화수소 라디칼이고, Y^- 은 강산의 음이온, 예컨대, 할라이드, 술페이트 및 술포네이트 음이온임) 의 수용성 4차 암모늄 염; 세틸트리메틸암모늄 브로마이드가 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중에 있음,
- [0459] (d) 화학식 $N^+R'R''R'''$ (식 중, 라디칼 R 은 임의로 히드록시화된 탄화수소 라디칼임) 의 아민 염; 옥타데실아민 히드로클로라이드가 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중에 있음,
- [0460] (e) 비이온성 계면활성제, 예컨대, 임의로 폴리옥시에틸렌화되는 소르비탄 에스테르 (예를 들어, 폴리소르베이트 80), 폴리옥시에틸렌화 알킬 에테르; 폴리옥시프로필화 지방 알코올, 예컨대, 폴리옥시프로필렌-스티롤 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트, 피마자유의 폴리옥시에틸렌화 유도체, 폴리글리세롤 에스테르, 폴리옥시에틸렌화 지방 알코올, 폴리옥시에틸렌화 지방산, 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 공중합체,
- [0461] (f) 양쪽성 계면활성제, 예컨대, 베타인의 치환 라우릴 화합물; 및
- [0462] (g) 상기 작용제 중 2종 이상의 혼합물.
- [0463] 연화제의 양의 한 구현예에서, 연화제는 약 0.1 내지 약 10 부피%, 및 약 0.25 내지 약 5 부피% 로 이루어지는 균으로부터 선택되는 비율로 사용된다.
- [0464] 본 발명의 또다른 구현예에서, 조성물은 예를 들어 본원에서 참조 인용된 미국 특허 번호 6,395,765 에 기재된 바와 같은 즉시 사용가능한 용액 형태일 수 있다. 활성제 화합물 이외에, 즉시 사용가능한 용액은 결정화 저해제, 유기 용매 및 유기 조용매를 함유할 수 있다.
- [0465] 일부 구현예에서, 결정화 저해제는 약 1 내지 약 30 % (w/v) 의 비율로 존재할 수 있다. 전형적으로, 결정화 저해제는 약 1 % 내지 약 20 % (w/v) 또는 약 5 % 내지 약 15 % (w/v) 의 비율로 존재할 수 있다. 허용 가능한 저해제는 제형에 첨가하는 경우 제형이 적용될 때 결정의 형성을 저해하는 것이다. 일부 구현예에서, 제형은 본원에 열거된 것 이외에 결정화 저해제로서 기능을 하는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 구현예에서, 결정화 저해제의 적합성은 결정의 형성을 충분히 억제하여, 결정화 저해제 10 %(w/v) 와 함께 상술된 용매 중의 1-아릴피라졸 10 %(w/v) 를 함유하는 샘플이 24 시간 동안 20℃ 에서 유리 슬라이드에 위치되는 경우 20 개 미만, 바람직하게는 10 개 미만의 결정을 생성하는 경우에 시험에 의해 측정될 수 있다.
- [0466] 본 발명에 유용한 결정화 저해제는 비제한적으로 하기를 포함한다:
- [0467] (a) 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체, N-메틸피롤리돈을 포함하는 2-피롤리돈, 디메틸술폭시드, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알코올, 만니톨, 글리세롤, 소르비톨 또는 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화 에스테르; 레시틴 또는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스; 또는 아크릴 유도체, 예컨대 메타크릴레이트 및 아크릴 단량체로부터 유래된 중합체, 및 활성제의 결정화를 억제하는 본원에 기술되는 바와 같은 용매, 및 기타;
- [0468] (b) 음이온성 계면활성제, 예컨대, 알칼리성 스테아레이트 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 스테아레이트); 칼슘 스테아레이트 또는 트리에탄올아민 스테아레이트; 나트륨 아비에테이트; 비제한적으로 나트륨 라우릴 술페이트 및 나트륨 세틸 술페이트를 포함하는 알킬 술페이트; 나트륨 도데실벤젠술포네이트 또는 나트륨 디옥틸 술포숙시네이트; 또는 지방산 (예를 들어, 코코넛 오일);
- [0469] (c) 양이온성 계면활성제, 예컨대, 화학식 $N^+R'R''R'''Y^-$ (식 중, 라디칼 R 은 동일 또는 상이한 임의로 히드록시화된 탄화수소 라디칼이고, Y^- 는 강산의 음이온, 예컨대, 할라이드, 술페이트 및 술포네이트 음이온임) 의 수용성 4차 암모늄 염; 세틸트리메틸암모늄 브로마이드가 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중 하나임;
- [0470] (d) 화학식 $N^+R'R''R'''$ (식중, 라디칼 R 은 동일 또는 상이한 임의로 히드록시화된 탄화수소 라디칼임) 의 아민 염; 옥타데실아민 히드로클로라이드가 사용될 수 있는 양이온성 계면활성제 중 하나임;
- [0471] (e) 비이온성 계면활성제, 예컨대, 임의로 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화 에스테르, 예를 들어, 폴리소르베이트 80, 또는 폴리옥시에틸렌화 알킬 에테르; 폴리에틸렌 글리콜 스테아레이트, 피마자유의 폴리옥시에틸렌화 유도체, 폴리글리세롤 에스테르, 폴리옥시에틸렌화 지방 알코올, 폴리옥시에틸렌화 지방산 또는 에틸렌 옥시드와 프

로필렌 옥시드의 공중합체;

- [0472] (f) 양쪽성 계면활성제, 예컨대, 베타인의 치환 라우릴 화합물; 또는
- [0473] (g) 상기 (a)-(f) 에 나열된 화합물 중 2 종 이상의 혼합물.
- [0474] 결정화 저해제의 한 구현예에 있어서, 결정화 저해제 쌍이 사용될 것이다. 상기 쌍은, 예를 들어, 중합체성 유형의 필름 형성제와 표면-활성제의 조합을 포함한다. 상기 작용제는 결정화 저해제로서 상기 언급된 화합물로부터 선택될 수 있다.
- [0475] 필름-형성제의 한 구현예에 있어서, 작용제는 비제한적으로 각종 등급의 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, 및 비닐 아세테이트와 비닐피롤리돈의 공중합체를 포함하는 중합체성 유형이다.
- [0476] 계면활성제의 한 구현예에 있어서, 작용제는 비제한적으로 비이온성 계면활성제로 구성된 것을 포함한다. 계면활성제의 다른 구현예에 있어서, 작용제는 소르비탄의 폴리옥시에틸렌화 에스테르이다. 계면활성제의 또다른 구현예에 있어서, 작용제는 각종 등급의 폴리소르베이트, 예를 들어 폴리소르베이트 80 을 포함한다.
- [0477] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 필름-형성제 및 계면활성제는 상기 언급된 결정화 저해제의 총량의 한계 내에서 유사 또는 동일 양으로 포함될 수 있다.
- [0478] 이와 같이 구성된 쌍은, 주목할 만한 방식으로, 가죽 위의 결정화의 부재 및 피부 또는 털의 미관의 유지, 즉 고농도의 활성 물질에도 불구하고 끈적거림 또는 끈적거리는 외관을 향한 경향의 부재의 목적을 보장한다.
- [0479] 제형은 또한 공기 중에서의 산화를 억제하기 위한 목적의 산화방지제를 포함할 수 있으며, 이러한 산화방지제는 약 0.005 내지 약 1% (w/v), 및 약 0.01 내지 약 0.05% (w/v) 로 이루어지는 범위로부터 선택되는 비율로 존재한다.
- [0480] 산화방지제의 한 구현예에서, 산화방지제는 당업계에서 통상적인 것이고, 제한 없이 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 아스코르브산, 나트륨 메타바이설파이트, 프로필 갈레이트, 나트륨 티오솔페이트 또는 이들 둘 이상의 혼합물을 포함한다.
- [0481] 제형 아주반트는 당업자에게 잘 알려져 있고, 상업적으로 또는 알려진 기술을 통해 수득될 수 있다. 이들 농축 조성물은 일반적으로 위에 정의된 바와 같은 구성요소들을 단순히 혼합함으로써 제조된다. 유리하게는, 출발점은 주된 용매에서 활성 물질을 혼합하는 것이고, 그 후 다른 성분들 또는 아주반트가 첨가된다.
- [0482] 적용되는 부피는 투여되는 물질의 양이 안전하고 효과적인 것으로 나타나는 한, 제한되지 않는다. 전형적으로, 적용되는 부피는 동물의 크기 및 중량, 활성제의 농도, 기생충 침입 정도 및 투여 유형에 따라 다르다. 적용되는 부피는 전형적으로 약 0.3 내지 약 1 ml, 또는 약 0.3 ml 내지 약 5 ml, 또는 약 0.3 ml 내지 약 10 ml 이다. 다른 구현예에서, 부피는 약 4 ml 내지 약 7 ml 일 수 있다. 큰 동물의 경우, 부피는 비제한적으로, 10 ml 이하, 20 ml 이하 또는 30 ml 이하, 또는 그 이상을 포함하여 더 높을 수 있다. 부피에 대한 하나의 구현예에 있어서, 부피는 동물의 체중에 따라 고양이의 경우 약 0.5 ml 내지 약 1 ml, 및 개의 경우 약 0.3 내지 약 3 ml 또는 4 ml 정도이다.
- [0483] 본 발명의 또다른 구현예에서, 본 발명에 따른 스팟-온 제형의 제공은 용액이 포유류 또는 조류에 적용되는 경우 긴 지속성 및 넓은 범위의 효과를 제공할 수 있다. 스팟-온 제형은 일반적으로 양 어깨 사이의 동물에서의 지점에 대한 간헐적인 적용을 위한 농축 용액, 현탁액, 마이크로에멀전 또는 에멀전 (스팟-온 유형의 용액) 의 국소 투여를 제공한다.
- [0484] 스팟-온 제형은 숙주의 제한된 영역에 항기생충제를 국소적으로 전달하기 위한 익히 공지된 기술이다. 예를 들어, 모두 본원에 참조 인용되는 미국 특허 번호 5,045,536 6,426,333; 6,482,425; 6,962,713; 및 6,998,131 은 스팟-온 제형을 기재한다. 또한 본원에서 참조 인용되는 WO 01/957715 는 소형 설치류에서 외부기생충을 방제할 뿐만 아니라 절지동물 또는 소형 설치류에 의해 야기되는 질환을 차단 또는 예방하는 방법을 기재하는데, 이는 피부 또는 설치류의 털에 스팟-온 조성물과 같은 국소 제형을 적용하는 것을 포함한다.
- [0485] 스팟-온 제형의 경우, 담체는, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,426,333 에 기재된 바와 같은 액체 담체 비히클일 수 있다. 스팟-온 제형을 위한 액상 담체는 당업계에 공지된 기타 용매 중에서, 위에 기재된 유기 용매 및 조용매를 포함한다.

- [0486] 액상 담체 비히클은 임의로 결정화 저해제 예컨대 상기 기재된 결정화 저해제, 또는 이의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0487] 예를 들어 미국 특허 번호 7,262,214 (본원에 참조 인용됨) 에 기재된 스팟-온 제형은 약학적 또는 수의학적으로 허용가능한 비히클에 활성 성분을 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 스팟-온 제형은 동물의 표면에 치료제의 잔여물을 남기기 위한 활성 성분의 캡슐화에 의해 제조될 수 있다. 이러한 제형은 치료하고자 하는 숙주 동물의 종, 감염의 중증도 및 유형 및 숙주의 체중에 따라 조합물 중 치료제의 중량과 관련하여 변화될 것이다.
- [0488] 투약 형태는 약 0.5 mg 내지 약 5 g 의 활성제를 함유할 수 있다. 투약 형태의 한 구현예에서, 투약량은 약 1 mg 내지 약 500 mg 의 활성제, 전형적으로 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 800 mg, 또는 약 1000 mg 이다.
- [0489] 추가 수의학적/약학적 활성 성분은 본 발명의 조성물과 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 추가 활성제는 비제한적으로, 살진드기제, 구충제, 항기생충제 및 살충제를 포함할 수 있다. 항기생충제는 외부기생충제 및 내부기생충제 모두를 포함할 수 있다.
- [0490] 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 수의학적 약학적 작용제는 당업계에 잘 알려져 있고 (예, *Plumb' Veterinary Drug Handbook*, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) 또는 *The Merck Veterinary Manual*, 9th Edition, (January 2005) 참조), 비제한적으로 아카르보스 (acarbose), 아세프로마진 (acepromazine) 말레에이트, 아세트아미노펜, 아세트아졸아미드, 아세트아졸아미드 나트륨, 아세트산, 아세토히드록삼산, 아세틸시스테인, 아시트레틴 (acitretin), 아시클로비르 (acyclovir), 알벤다졸 (albendazole), 알부테롤 (albuterol) 술페이트, 알펜타닐 (alfentanil), 알로푸리놀 (allopurinol), 알프라졸람 (alprazolam), 알트레노게스트 (altrenogest), 아만타딘 (amantadine), 아미카신 (amikacin) 술페이트, 아미노카프로산, 아미노펜트아미드 수소 술페이트, 아미노필린 (aminophylline)/테오피린 (theophylline), 아미오다론 (amiodarone), 아미트립틸린 (amitriptyline), 암로디핀 베실레이트 (amlodipine besylate), 암모늄 클로라이드, 암모늄 폴리브레네이트, 아목시실린 (amoxicillin), 클라블라네이트 (clavulanate) 칼륨, 암모테리신 (amphotericin) B 데속시콜레이트 (desoxycholate), 암모테리신 B 지질계, 암피실린 (ampicillin), 암프롤륨 (amprolium), 안타시드 (antacid) (경구), 안티베닌 (antivenin), 아포모르피온 (apomorphine), 아프라마이신 (apramycin) 술페이트, 아스코르브산, 아스파라기나아제, 아스피링 (aspirin), 아테놀롤 (atenolol), 아티파메졸 (atipamezole), 아트라쿠륨 (atracurium) 베실레이트, 아트로핀 술페이트, 아우르노핀 (auronofin), 아우로티오글루코스 (aurothioglucose), 아자페론 (azaperone), 아자티오프린 (azathioprine), 아지트로마이신 (azithromycin), 바클로펜 (baclofen), 바르비투에이트 (barbituates), 베나제프릴 (benazepril), 베타메타손 (betamethasone), 베타네콜 (bethanechol) 클로라이드, 비사코딜 (bisacodyl), 비스무트 서브살리실레이트, 블레오마이신 술페이트, 볼데논 (boldenone) 운데실레네이트, 브로미드, 브로모크립틴 (bromocriptine) 메실레이트, 부데노시드 (budenoside), 부프레노르핀 (buprenorphine), 부스피론 (buspirone), 부술폴 (busulfan), 부토르파놀 (butorphanol) 타르트레이트, 카베르골린 (cabergoline), 칼시토닌 살몬 (calcitonin salmon), 칼시트롤, 칼슘 염, 캡토프릴 (captopril), 카르베니실린 (carbenicillin) 인다닐 나트륨, 카르비마졸 (carbimazole), 카르보플라틴 (carboplatin), 카르니틴, 카프로펜, 카르베딜롤 (carvedilol), 세파드록실 (cefadroxil), 세파졸린 (cefazolin) 나트륨, 세픽심 (cefixime), 클로르술론, 세포페라존 (cefoperazone) 나트륨, 세포탁심 (cefotaxime) 나트륨, 세포테탄 (cefotetan) 디나트륨, 세폭시틴 (cefoxitin) 나트륨, 세프포독심 프록세틸 (cefpodoxime proxetil), 세프트아지딴 (ceftazidime), 세프티오프르 (ceftiofur) 나트륨, 세프티오프르, 세프티악손 (ceftioxone) 나트륨, 세팔렉신 (cephalexin), 세팔로스포린스 (cephalosporins), 세파피린 (cephapirin), 목탄 (활성), 클로람부실 (chlorambucil), 클로람페니콜 (chloramphenicol), 클로르디아제폭시드 (chlordiazepoxide), 클로르디아제폭시드 (chlordiazepoxide) +/- 클리디늄 (clidinium) 브로미드, 클로로티아지드, 클로르페니라민 (chlorpheniramine) 말레에이트, 클로르프로마진, 클로르프로파미드 (chlorpropamide), 클로르테트라시클린, 융모막 성 생식선 자극 호르몬 (chorionic gonadotropin) (HCG), 크로뎀, 시메티딘 (cimetidine), 시프로플록사신 (ciprofloxacin), 시스아프리드 (cisapride), 시스플라틴 (cisplatin), 시트레이트 염, 클라리트로마이신 (clarithromycin), 클레마스틴 (clemastine) 푸마레이트, 클렌부테롤 (clenbuterol), 클린다마이신 (clindamycin), 클로파지민 (clofazimine), 클로미프라민 (clomipramine), 클라오나제팜 (clonazepam), 클로니딘 (clonidine), 클로프로스테놀 (cloprostenol) 나트륨, 클로라제페이트 (clorazepate) 2칼륨, 클로르술론 (clorsulon), 클록사실린 (cloxacillin), 코데인 (codeine)

포스페이트, 콜키신 (colchicine), 코르티코트로핀 (corticotropin) (ACTH), 코신티트로핀 (cosyntropin), 시클로포스파미드 (cyclophosphamide), 시클로스포린 (cyclosporine), 시프로헵타딘 (cyproheptadine), 시타라빈 (cytarabine), 다카르바진 (dacarbazine), 닥티노마이신 (dactinomycin)/악티노마이신 (actinomycin) D, 달테파린 (dalteparin) 나트륨, 다나졸 (danazol), 단트롤렌 (dantrolene) 나트륨, 답손 (dapson), 데코퀴네이트 (decoquinat), 데페록사민 (deferoxamine) 메실레이트, 데라콕시브 (deracoxib), 데슬로렐린 (deslorelin) 아세테이트, 데스모프레신 (desmopressin) 아세테이트, 데속시코르티코스테론 (desoxycorticosterone) 피발레이트, 데토미딘 (detomidine), 텍사메타손 (dexamethasone), 텍스판테놀 (dexpanthenol), 텍스라아족산 (dexraazoxane), 텍스트란 (dextran), 디아제팜 (diazepam), 디아족시드 (diazoxide) (경구), 디클로르펜아미드 (dichlorphenamide), 디클로페낙 (diclofenac) 나트륨, 디클록사실린 (dicloxacillin), 디에틸카르바마진 (diethylcarbamazine) 시트레이트, 디에틸stil베스트롤 (diethylstilbestrol) (DES), 디플록사신 (difloxacin), 디곡신 (digoxin), 디히드로타키스테롤 (dihydrotachysterol) (DHT), 딜티아젠펜 (diltiazem), 디멘히드리네이트 (dimenhydrinate), 디메르카프롤 (dimercaprol)/BAL, 디메틸 숄폭시드, 디노프로스트 트로메타민 (dinoprost tromethamine), 디페닐히드라민, 디소피라미드 (disopyramide) 포스페이트, 도부타민 (dobutamine), 도쿠세이트 (docusate)/DSS, 돌라세트론 (dolasetron) 메실레이트, 돔페리돈 (domperidone), 도파민, 도라멕틴 (doramectin), 독사프람 (doxapram), 독세핀 (doxepin), 독소루비신 (doxorubicin), 독시시클린 (doxycycline), 에테데이트 칼슘 디나트륨, 칼슘 EDTA, 에드로포늄 (edrophonium) 클로라이드, 에날라프릴 (enalapril)/에날라프릴라트 (enalaprilat), 에녹사파린 (enoxaparin) 나트륨, 엔로플록사신 (enrofloxacin), 에페드린 숄페이트, 에피네프린, 에포에틴 (epoetin)/에리트로포이에틴 (erythropoietin), 에프린도멕틴 (eprinomectin), 엡시프란텔 (epsiprantel), 에리트로마이신 (erythromycin), 에스몰롤 (esmolol), 에스트라디올 시피오네이트 (estradiol cypionate), 에타크린산 (ethacrynic acid)/에타크리네이트 (ethacrynate) 나트륨, 에탄올 (알코올), 에티드로네이트 (etidronate) 나트륨, 에토돌락 (etodolac), 에토미데이트 (etomidate), 안락사 제제 (euthanasia agents) w/펜토바르비탈 (pentobarbital), 파모티딘 (famotidine), 지방산 (필수/오메가), 펠바메이트 (felbamate), 펜타닐 (fentanyl), 황산제1철, 필그라스티움 (filgrastim), 피나스테리드 (finasteride), 피프로닐, 플로로페니콜 (florfenicol), 플루코나졸 (fluconazole), 플루시토신 (flucytosine), 플루드로코르티손 (fludrocortisone) 아세테이트, 플루마제닐 (flumazenil), 플루메타손 (flumethasone), 플루닉신 메글루민 (flunixin meglumine), 플루오로우라실 (5-FU), 플루옥세틴 (fluoxetine), 플루티카손 (fluticasone) 프로피오네이트, 플루복사민 (fluvoxamine) 말레에이트, 폼페피졸 (fomepizole) (4-MP), 푸라졸리돈 (furazolidone), 푸로세미드 (furosemide), 가바펜틴 (gabapentin), 겐시타빈 (gemcitabine), 겐타미신 (gentamicin) 숄페이트, 글리메피리드 (glimepiride), 글리피지드 (glipizide), 글루카곤 (glucagon), 글루코코르티코이드제 (glucocorticoid agents), 글루코사민/콘드로이틴 숄페이트, 글루타민, 글리부리드 (glyburide), 글리세린 (경구), 글리코피롤레이트 (glycopyrrolate), 고나도렐린 (gonadorelin), 그리스세오펜 (grisseofulvin), 구아이페네신 (guaifenesin), 할로탄 (halothane), 헤모글로빈 글루타머 (glutamer)-200 (oxyglobin®), 헤파린, 헤타스타치 (hetastarch), 히알루로네이트 (hyaluronate) 나트륨, 히드라잘린 (hydrazaline), 히드로클로로티아지드, 히드로코돈 비타르테이트, 히드로코르티손, 히드로모르폰 (hydromorphone), 히드록시우레아, 히드록시진 (hydroxyzine), 이포스파미드 (ifosfamide), 이미다클로프리드, 이미도카르브 (imidocarb) 디프로피네이트, 임페넴-실라스타틴 (impenem-cilastatin) 나트륨, 이미프라민 (imipramine), 이남리논 (inamrinone) 락테이트, 인슐린, 인터페론 알파-2a (인간 재조합), 요오드화물 (나트륨/칼륨), 토근 (ipecac) (시럽), 이포데이트 (ipodate) 나트륨, 철 텍스트란, 이소플루란, 이소프로테레놀 (isoproterenol), 이소트레티노인 (isotretinoin), 이소수프린 (isoxsuprine), 이트라코나졸 (itraconazole), 이버멕틴 (ivermectin), 카올린/펙틴, 케타민, 케토코나졸, 케토프로펜 (ketoprofen), 케톨락 트로메타민 (ketorolac tromethamine), 락툴로오스 (lactulose), 류프롤리드 (leuprolide), 레바미솔 (levamisole), 레벤티라세탐 (levetiracetam), 레보티록신 (levothyroxine) 나트륨, 리도카인, 린코마이신 (lincomycin), 리오티로닌 (liothyronine) 나트륨, 리시노프릴 (lisinopril), 로무스틴 (lomustine) (CCNU), 루페누론 (lufenuron), 리신, 마그네슘, 만니톨, 마르보플록사신 (marbofloxacin), 메클로레타민 (mechlorethamine), 메클리진 (meclizine), 메클로페남산 (meclofenamic acid), 메데토미딘 (medetomidine), 중급 사슬 트리글리세리드, 메드록시프로게스테론 (medroxyprogesterone) 아세테이트, 메게스트롤 (megestrol) 아세테이트, 멜라르소민 (melarsomine), 멜라토닌, 멜록시칸 (meloxicam), 멜팔란 (melphalan), 메페리딘 (meperidine), 메르캅토프린 (mercaptapurine), 메로페넴 (meropenem), 메트포민 (metformin), 메타돈 (methadone), 메타졸아미드 (methazolamide), 메텐아민 만델레이트/히푸레이트 (hippurate), 메티마졸 (methimazole), 메티오닌, 메토카르바몰 (methocarbamol), 메토헥시탈 (methohexital) 나트륨, 메토트렉세이트 (methotrexate), 메톡시플루란, 메틸렌 블루, 메틸페니데이트 (methylphenidate), 메틸프레드니솔론, 메토클로프라미드, 메토프롤롤

(metoprolol), 메트로니다졸 (metronidazole), 멕실레틴 (mexiletine), 미볼레를론 (mibolerone), 미다졸람 밀베마이신 옥시미드 (midazolam milbemycin oxime), 미네랄 오일, 미노시클린 (minocycline), 미소프로스톨 (misoprostol), 미토탄 (mitotane), 미톡산트론 (mitoxantrone), 모르핀 술페이트, 목시택틴, 날록손 (naloxone), 만드롤론 (mandrolone) 데카노에이트, 나프록센 (naproxen), 마취용 (아편) 아코니스트 마취제, 네오마이신 술페이트, 네오스티그민 (neostigmine), 니아신아미드 (niacinamide), 니타족사니드 (nitazoxanide), 니텐피람 (nitenpyram), 니트로푸란토인 (nitrofurantoin), 니트로글리세린, 니트로프루시드 (nitroprusside) 나트륨, 니자티딘 (nizatidine), 노보비오신 (novobiocin) 나트륨, 니스타틴 (nystatin), 옥트레오티드 (octreotide) 아세테이트, 올살라진 (olsalazine) 나트륨, 오메프로졸 (omeprozole), 온단세트론 (ondansetron), 아편 지사제 (antidiarrheals), 오르비플록사신 (orbifloxacin), 옥사실린 (oxacillin) 나트륨, 옥사제팜 (oxazepam), 옥시부티닌 (oxibutynin) 클로라이드, 옥시모르폰 (oxymorphone), 옥시트레트라시클린 (oxytetracycline), 옥시토신, 파미드로네이트 (pamidronate) 디나트륨, 판크레플리파아제 (pancrelipase), 판크로늄 (pancuronium) 브로미드, 파로모마이신 (paromomycin) 술페이트, 파로제틴 (paroxetine), 펜실라민 (pencillamine), 일반 정보 페니실린, 페니실린 G, 페니실린 V 칼륨, 펜타조신 (pentazocine), 펜토바르비톨 (pentobarbital) 나트륨, 펜토산 (pentosan) 폴리술페이트 나트륨, 펜톡시필린 (pentoxifylline), 페르골리드 (pergolide) 메실레이트, 페노바르비톨 (phenobarbital), 페녹시벤즈아민, 페닐부타존 (phenylbutazone), 페닐에프린, 페니프로판올아민, 페니토인 (phenytoin) 나트륨, 페로몬, 비경구 포스포에이트, 피토나디온 (phytonadione)/비타민 K-1, 피모벤단 (pimobendan), 피페라진, 피릴리마이신 (pirilimycin), 피록시캠 (piroxicam), 폴리술페이트화 글리코사미노글리칸 (glycosaminoglycan), 포나주릴 (ponazuril), 칼륨 클로라이드, 프랄리독심 (pralidoxime) 클로라이드, 프라조신 (prazosin), 프레드니솔론 (prednisolone)/프레드니손 (prednisone), 프리미돈 (primidone), 프로카인아미드 (procainamide), 프로카르바진 (procarbazine), 프로클로르페라진 (prochlorperazine), 프로판텔린 (propantheline) 브로미드, 프로피오니박테리움 아크네스 (propionibacterium acnes) 주입, 프로포폴 (propofol), 프로프라놀롤 (propranolol), 프로타민 (protamine) 술페이트, 슈도에페드린, 입실룸 (psyllium) 친수성 무실로이드 (mucilloid), 피리도스티그민 (pyridostigmine) 브로미드, 피릴라민 (pyrilamine) 말레에이트, 피리메타민, 퀴나크린 (quinacrine), 퀴니딘 (quinidine), 라니티딘 (ranitidine), 리팜핀 (rifampin), s-아데노실-메티오닌 (SAME), 염수/고삼투압 설사제, 셀라멕틴 (selamectin), 셀레길린 (selegiline) 1-데프레닐 (deprenyl), 세르트랄린 (sertraline), 세벨라머 (sevelamer), 세보플루란 (sevoflurane), 실리마린 (silymarin)/큰엉겅퀴 (milk thistle), 나트륨 비카르보네이트, 나트륨 폴리스티렌 술포네이트, 나트륨 스티보글루코네이트 (stibogluconate), 나트륨 술페이트, 티오황산나트륨, 소마토포로핀 (somatotropin), 소탈롤 (sotalol), 스펙티노마이신 (spectinomycin), 스피로놀락톤 (spironolactone), 스타노졸롤 (stanozolol), 스트렙토키나아제 (streptokinase), 스트렙토조신 (streptozocin), 숙시머 (succimer), 숙시닐콜린 (succinylcholine) 클로라이드, 수크랄페이트 (sucralfate), 수펜타닐 (sufentanil) 시트레이트, 술포클로르피리다진 (sulfachlorpyridazine) 나트륨, 술포디아진 (sulfadiazine)/트리메트로프림 (trimethoprim), 술포메톡사졸 (sulfamethoxazole)/트리메트로프림 (trimethoprim), 술포디멘톡신 (sulfadimentoxine), 술포디메톡신 (sulfadimethoxine)/오르메토프림 (ormetoprim), 술포살라진 (sulfasalazine), 타우린, 테폭살린 (tepoxaline), 테르비나플린 (terbinafine), 테르부탈린 (terbutaline) 술페이트, 테스토스테론, 테트라시클린, 티아세타르사미드 (thiacetarsamide) 나트륨, 티아민, 티오구아닌 (thioguanine), 티오펜탈 (thiopental) 나트륨, 티오테파 (thiotepa), 티로트로핀 (thyrotropin), 티아몰린 (tiamulin), 티카르실린 (ticarcilin) 디나트륨, 틸레타민 (tiletamine)/졸라제팜 (zolazepam), 틸목신 (tilmocsin), 티오프로닌 (tiopronin), 토브라마이신 (tobramycin) 술페이트, 토키아니드 (tocainide), 톨라졸린 (tolazoline), 텔페남산 (telfenamic acid), 토피라메이트 (topiramate), 트라마돌 (tramadol), 트림시놀론 아세토니드 (trimcinolone acetonide), 트리엔틴 (trientine), 트릴로스탄 (trilostane), 트리메프락신 (trimepraxine) 타르트레이트 w/프레드니솔론, 트리펠렌아민 (tripelennamine), 티로신 (tylosin), 우르도시올 (urdosiol), 발프로산 (valproic acid), 마나뎀, 반코마이신 (vancomycin), 바소프레신 (vasopressin), 베쿠로늄 (vecuronium) 브로미드, 베라파밀 (verapamil), 빈블라스틴 (vinblastine) 술페이트, 빈크리스틴 (vincristine) 술페이트, 비타민 E/셀레늄, 와파린 (warfarin) 나트륨, 크실라진, 이오힘빈 (yohimbine), 자피를루카스트 (zafirlukast), 지도부딘 (zidovudine) (AZT), 아연 아세테이트/아연 술페이트, 조니사미드 (zonisamide) 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0491] 본 발명의 한 구현예에서, 기타 아릴피라졸 화합물 예컨대 위에서 배경기술 섹션에 기재된 페닐피라졸이 당업계 에 알려져 있고, 본 발명의 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물과의 조합에 적합하다. 그러한 아릴피라졸 화합물 의 예는 제한 없이 미국 특허 번호 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 및

6,998,131 (본원에서 모두 참조 인용됨 - 각각 Merial, Ltd., Duluth, GA 에 부여됨) 에 기재된 것을 포함한다.

[0492] 본 발명의 또다른 구현예에서, 살진드기제, 구충제 또는 살충제로서 작용하는 하나 이상의 매크로시클릭 락톤 또는 락탐이 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다.

[0493] 매크로시클릭 락톤은 아베르멕틴, 예컨대 아바멕틴, 디마텍틴, 도라멕틴, 에마멕틴, 에프리노멕틴, 이베르멕틴, 라티텍틴, 레피멕틴, 셀라멕틴, ML-1,694,554 및 밀베마이신, 예컨대 밀베멕틴, 밀베마이신 D, 목시텍틴 및 네마텍틴을 제한 없이 포함한다. 상기 아베르멕틴 및 밀베마이신의 5-옥소 및 5-옥심 유도체가 또한 포함된다. 아릴피라졸 화합물과 매크로시클릭 락톤의 조합의 예는 미국 특허 번호 6,426,333; 6,482,425; 6,962,713 및 6,998,131 (본원에서 모두 참조 인용됨 - 각각 Merial, Ltd., Duluth, GA 에 부여됨) 에 기재된 것을 제한 없이 포함한다.

[0494] 매크로시클릭 락톤 화합물은 당업계에 공지되어 있고 시판되는 것으로부터 또는 락톤 화합물은 합성 기술을 통해 용이하게 수득될 수 있다. 널리 이용되는 기술 및 상업적 문헌이 참고될 수 있다. 아버멕틴, 이버멕틴 및 아바멕틴의 경우, 예를 들어 출판물 ["Ivermectin and Abamectin", 1989, M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, 간행 Springer Verlag.], 또는 [Albers-Schoenberg 등 (1981), "Avermectins Structure Determination", *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4216-4221] 에 대한 참조가 이루어질 수 있다. 도라멕틴의 경우, ["Veterinary Parasitology", vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15] 가 참고될 수 있다. 밀베마이신의 경우, 그 중에서도 [Davies H.G. 등, 1986, "Avermectins and Milbemycins", *Nat. Prod. Rep.*, 3, 87-121], [Mrozik H. 등, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, *tetrahedron Lett.*, 24, 5333-5336], 미국 특허 번호 4,134,973 및 EP 0 677 054 에 대한 참조가 이루어질 수 있다.

[0495] 매크로시클릭 락톤은 천연 생성물 또는 이의 반합성 유도체이다. 아버멕틴 및 밀베마이신의 구조는 예를 들어 착물 16-원 매크로시클릭 락톤 고리를 공유함으로써 가까이 연관된다. 천연 생성물 아버멕틴은 미국 특허 번호 4,310,519 에 개시되어 있고, 22,23-디히드로 아버멕틴 화합물은 미국 특허 번호 4,199,569 에 개시되어 있다. 또한 그 중에서도 미국 특허 번호 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, 영국 특허 명세서 1 390 336, EP 0 002 916, 및 뉴질랜드 특허 번호 237 086 이 언급된다. 천연 발생 밀베마이신은 미국 특허 번호 3,950,360 및 ["The Merck Index" 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996)] 에 언급된 다양한 문헌에 기재되어 있다. 라티텍틴은 ["International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)" *WHO Drug Information*, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003)] 에 기재되어 있다. 이러한 부류의 화합물의 반합성 유도체는 당업계에 익히 공지되어 있고 예를 들어 미국 특허 번호 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 및 EP 0 667 054 에 기재되어 있다.

[0496] 본 발명의 또다른 구현예에서, 곤충 성장 조절제 (IGR) 로 공지된 살웅에제 또는 살충제의 부류가 또한 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 이러한 군에 속하는 화합물은 당업자에게 익히 공지되어 있고 넓은 범위의 상이한 화학 물질 부류를 나타낸다. 이러한 화합물 모두는 해충의 발현 또는 성장에 개입함으로써 작용한다. 곤충 성장 조절제는, 예를 들어, 미국 특허 번호 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 또는 U.K. 2 140 010 뿐만 아니라 미국 특허 번호 6,096,329 및 6,685,954 (본원에서 모두 참조 인용됨) 에 기재되어 있다. 사용하기에 적합한 IGR 의 예는 제한 없이 메토프렌, 피리프록시펜, 히드로프렌, 시로마진, 플루아주론, 루페누론, 노바루론, 피레트로이드, 포르마미딘 예컨대 아미트라즈, 1-(2,6-디플루오로벤조일)-3-(2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐우레아, 및 노발루론을 포함한다.

[0497] 본 발명의 보다 또다른 구현예에서, 살성충 살충제 및 살웅에제가 본 발명의 조성물에 또한 첨가될 수 있다. 이는 피레트린 (이는 시네린 I, 시네린 II, 자스몰린 I, 자스몰린 II, 피레트린 I, 피레트린 II 및 이의 혼합물을 포함함) 및 피레트로이드, 및 카르바메이트 (이는 제한 없이 베노밀, 카르바놀레이트, 카르바틸, 카르보푸란, 메티오카르브 메틸카르브, 프로마실, 프로폭수르, 알디카르브, 부토카르복심, 옥사밀, 티오카르복심 및 티오파녹스를 포함함) 를 포함한다.

[0498] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 제한 없이 벤지미다졸, 이미다조티아졸, 테트라히드로피리미딘, 오르가노포스페이트 부류의 화합물과 같은 활성제를 포함하는 하나 이상의 향선충제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제한 없이 티아벤다졸, 캄벤다졸, 파르벤다졸, 옥시벤다졸, 메벤다졸, 플루벤다졸, 퀘벤다졸, 옥스펜다졸, 알벤다졸, 시클로벤다졸, 페반텔, 티오파네이트 및 이의 o,o-디메틸 유사체를 포함하는 벤지미다졸

이 조성물에 포함될 수 있다.

- [0499] 다른 구현예에서, 조성물은 제한 없이 테트라미줄, 레바미줄 및 부타미줄을 포함하는 이미다조티아졸 화합물을 포함할 수 있다. 보다 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 제한 없이 피란텔, 옥산텔 및 모란텔을 포함하는 테트라히드로피리미딘 활성제를 포함할 수 있다. 적합한 오르가노포스페이트 활성제는 제한 없이 쿠마포스, 트리클로로폰, 할록손, 나프탈로포스 및 디클로르보스, 헵테노포스, 메빈포스, 모노크로토포스, TEPP 및 테트라클로르빈포스를 포함한다.
- [0500] 보다 다른 구현예에서, 조성물은 항선충 화합물 페노티아진, 피페라진 (천연 화합물 및 다양한 염 형태로서), 디에틸카르바마진, 페놀 예컨대 디스페놀, 비소 화합물 예컨대 아르센아미드, 에탄올아민 예컨대 베페늄, 테늄 클로실레이트, 및 메틸리딘; 피르비늄 클로라이드, 피르비늄 파모에이트 및 디티아자닌 요오다이드를 포함하는 시아닌 염료; 비토스카네이트를 포함하는 이소티오시아네이트, 수라민 나트륨, 프탈로핀, 및 제한 없이 히그로마이신 B, α-산토닌 및 카인산을 포함하는 다양한 천연 생성물을 포함할 수 있다.
- [0501] 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 항흡충제를 포함할 수 있다. 적합한 항흡충제는 제한 없이 미라실 예컨대 미라실 D 및 미라산; 프라지쿠안텔, 클로나제팜 및 이의 3-메틸 유도체, 울티프라즈, 루칸톤, 히칸톤, 옥삼니퀸, 아모스카네이트, 니리다졸, 니트로자이닐, 핵사클로로펜, 비티오놀, 비티오놀 술폰사이드 및 메니클로폴란을 포함하는 당업계에 공지된 다양한 비스페놀 화합물; 트리브롬살란, 옥시클로자나이드, 클리옥사나이드, 라폭사나이드, 브로티아나이드, 브로목사나이드 및 클로산텔을 포함하는 다양한 살리실라닐라이드 화합물; 트리클라벤다졸, 디암페네타이드, 클로르술론, 헤틀린 및 에메틴을 포함한다.
- [0502] 제한 없이 다양한 염 형태의 아래콜린, 부나미딘, 니클로사마이드, 니트로스카네이트, 파로모마이신 및 파로모마이신 II 를 포함하는 항촌충 화합물이 또한 유리하게는 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다.
- [0503] 보다 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 절지동물 기생충에 대해 효과적인 다른 활성제를 포함할 수 있다. 적합한 활성제는 제한 없이, 브로모시클렌, 클로르단, DDT, 엔도술판, 린단, 메톡시클로르, 톡사펜, 브로모포스, 브로모포스-에틸, 카르보페노티온, 클로르펜빈포스, 클로르피리포스, 크로톡시포스, 시티오에이트, 디아지논, 디클로르엔티온, 디엠티에이트, 디옥사티온, 에티온, 팜푸르, 페니트로티온, 펜티온, 포스피레이트, 요오도펜포스, 말라티온, 날레드, 포살론, 포스메트, 폭심, 프로페탐포스, 로벨, 스티로포스, 알레트린, 시할로트린, 시페르메트린, 델타메트린, 펜발레레이트, 플루시트리네이트, 페르메트린, 페노트린, 피레트린, 레스메트린, 벤질 벤조에이트, 카본 디술폰아이드, 크로타미돈, 디플루벤주론, 디페닐아민, 디술폰아이드, 이소보르닐티오시아네이트 아세테이트, 메트로프렌, 모노술폰아이드, 피레노닐부톡시드, 로테논, 트리페닐틴 아세테이트, 트리페닐틴 히드록시드, 디트, 디메틸 프탈레이트, 및 화합물 1,5a,6,9,9a,9b-헥사히드로-4a(4H)-디벤조푸란카르복스알데히드 (MGK-11), 2-(2-에틸헥실)-3a,4,7,7a-테트라히드로-4,7-메타노-1H-이소인돌-1,3(2H)디온 (MGK-264), 디프로필-2,5-피리딘디카르복실레이트 (MGK-326) 및 2-(옥틸티오)에탄올 (MGK-874) 을 포함한다.
- [0504] 본 발명의 화합물과 조합되어 조성물을 형성할 수 있는 구충제는 제한 없이 기생충의 마비 및 죽음을 야기하는 세크레틴 수용체 계열에 속하는 시냅스전 수용체를 자극함으로써 신경근 접합부에서 작용하는, 펩티드 펩티드를 포함하는 생물학적 활성 펩티드 또는 단백질일 수 있다. 펩티드 펩티드의 한 구현예에서, 펩티드 펩티드는 에모덱시드이다 (Willson 등, *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86 참조).
- [0505] 본 발명의 화합물과 조합되어 조성물을 형성할 수 있는 살충제는 치환된 피리딜메틸 유도체 화합물 예컨대 이미다클로프리드일 수 있다. 이러한 부류의 작용제는 상기, 및 예를 들어 미국 특허 번호 4,742,060 또는 EP 0 892 060 에 기재되어 있다. 당업자의 기술 수준 내에서 특정 해충 감염을 치료하기 위해 어느 개별 화합물이 본 발명의 제형에 사용될 수 있는지를 잘 결정할 수 있다.
- [0506] 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물과 조합될 수 있는 살충제는 세미카르바존, 예컨대 메타플루미존이다. 또다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 유리하게는 이속사졸린 부류의 화합물 중 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 활성제는 WO 2007/079162, WO 2007/075459 및 US 2009/0133319, WO 2007/070606 및 US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 및 US 2007/0066617 및 WO 2008/122375 에 기재되어 있고, 이들 모두는 그 전체가 본원에서 참조 인용된다.
- [0507] 본 발명의 다른 구현예에서, 노둘리스포르산 및 이의 유도체 (알려진 살비제, 회충제, 항기생충제 및 살충제의 부류) 가 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있다. 이러한 화합물은 인간 및 동물에서 감염을 치료 또는 예방하는데 사용되고, 예를 들어 미국 특허 번호 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 및 6,399,786 에 기재되어 있고, 상기 문헌들은 그 전체가 본원에 참조 인용된다. 조성물은 상기 언급된 문헌에 기재되어 있는 화합물과 같

은 모든 입체이성질체를 비롯한 당업계에 알려진 노둘리스포르산 유도체 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

- [0508] 또다른 구현예에서, 모네판텔 (ZOLVIX) 등과 같은 이미노 아세토니트릴 종류 (AAD) 의 화합물 중 구충제 화합물이 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 화합물은 예를 들어 WO 2004/024704; [Sager 등, *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54]; [Kaminsky 등, *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181] 에 기재되어 있다. 본 발명의 조성물은 또한 본원에 참조인용된 So11 등에 의한 US 2008/0312272 에 기술된 바와 같은 아틸로아졸-2-일 시아노에틸아미노 화합물, 및 본원에 참조인용된 2009 년 10 월 20 일에 출원된 미국 특허 출원 번호 12/582,486 에 기술된 바와 같은 상기 화합물의 티오아미드 유도체를 포함할 수 있다.
- [0509] 본 발명의 조성물은 또한 더쿠안텔 ([Ostlind 등, *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61]; 및 [Ostlind 등, *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408]) 을 비롯한 파라헤르쿠아미드 화합물 및 이러한 화합물의 유도체와 조합될 수 있다. 파라헤르쿠아미드 계열의 화합물은 특정 기생충에 대해 활성을 갖는 스피로디옥세피노 인돌 코어를 포함하는 알려진 부류의 화합물이다 ([*Tet. Lett.* 1981, 22, 135]; [*J. Antibiotics* 1990, 43, 1380], 및 [*J. Antibiotics* 1991, 44, 492] 참조). 또한, 구조적으로 관련된 마크포르틴 계열의 화합물, 예컨대 마크포르틴 A-C 가 또한 알려져 있고, 본 발명의 제형과 조합될 수 있다 ([*J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601] 및 [*Tet. Lett.* 1981, 22, 1977] 참조). 파라헤르쿠아미드 유도체에 대한 추가 참고는, 예를 들어, WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, 미국 특허 5,703,078 및 미국 특허 5,750,695 에서 찾을 수 있고, 상기 문헌들은 그 전문이 본원에 참조 인용된다.
- [0510] 일반적으로, 추가적인 활성제는 약 0.1 μg 내지 약 1000 mg 의 투약량으로 포함된다. 더 전형적으로, 추가적인 활성제는 약 10 μg 내지 약 500 μg , 약 1 mg 내지 약 300 mg, 약 10 mg 내지 약 200 mg 또는 약 10 mg 내지 약 100 mg 의 투약량으로 포함될 수 있다. 본 발명의 한 구현예에서, 추가적인 활성제는 약 1 μg 내지 약 10 mg 의 투약량으로 포함된다. 본 발명의 다른 구현예에서, 추가적인 활성제는 동물의 중량 kg 당 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 50 mg/kg 의 투약량으로 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 추가적인 활성제는 동물의 중량 kg 당 약 0.01 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 의 투약량으로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 추가적인 활성제는 동물의 중량 kg 당 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 의 투약량으로 존재할 수 있다. 본 발명의 보다 또다른 구현예에서, 추가적인 활성제는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 의 투약량으로 포함된다.
- [0511] N-아릴-피라졸 화합물/포름아미딘 화합물 및 부가적 활성제의 조합의, 중량에 의한, 비율은 예를 들어 약 1/10,000 내지 약 10,000/1 이다. 더욱 전형적으로, 비율은 약 1/100 내지 약 10,000/1, 약 1/1 내지 약 1,000/1, 또는 약 5/1 내지 약 10,000/1, 또는 약 5/1 내지 약 1,000/1 의 중량에 의한 비율이다. 그러나, 당업자 중 한 명은 의도하는 숙주 및 그의 용도를 위한 N-아릴-피라졸 화합물/치환 이미다졸 화합물 및 부가적 활성제의 적절한 비율을 선택할 수 있을 것이다.
- [0512] 임의로, 본 발명의 임의의 조성물에 향료가 첨가될 수 있다. 본 발명에 유용한 향료는 제한 없이 하기를 포함한다:
- [0513] (i) 카르복실산 에스테르, 예컨대 옥틸 아세테이트, 이소아밀 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 및 이소부틸 아세테이트;
- [0514] (ii) 향료 오일, 예컨대 라벤더 오일.
- [0515] 본 발명의 조성물은 적절한 양의 N-아릴-피라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물, 수학적으로 허용가능한 용매 및 임의로 결정화 저해제, 필름 형성제, 약취 소산 향상제 등을 혼합하여 본 발명의 조성물을 형성함으로써 제조된다. 상기 조성물의 다양한 형태 (예, 정제, 페이스트, 푸어-온, 스팟-온, 칼라 등) 는 당업계에서 예를 들어 [Remington - *The Science and Practice of Pharmacy* (21st Edition) (2005), Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th Edition) (2005) 및 Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (8th Edition), 편찬 Allen 등, Lippincott Williams & Wilkins, (2005)] 에 공지된 일반적 제형 문맥에서 발견되는 형태를 제조하는 설명에 의한 상술된 형태의 제조 방법에 따라 수득될 수 있다.
- [0516] 본 발명의 제형은 산화방지제, 보존제 또는 pH 안정화제와 같은 기타 불활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 화합물은 제형 분야에 잘 알려져 있다. 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 푸마르산, 말산, 나트륨 아스코르베이트, 나트륨 메타비술피이트, n-프로필 갈레이트, BHA (부틸화 히드록시 아

니술), BHT (부틸화 히드록시 톨루엔) 모노티오글리세롤 등과 같은 산화방지제가 본 제형에 첨가될 수 있다.

산화방지제는 일반적으로 제형의 전체 중량에 대해 약 0.01 내지 약 2.0 %의 양으로 제형에 첨가되고, 약 0.05 내지 약 1.0 %가 특히 바람직하다. 파라벤 (메틸파라벤 또는 프로필파라벤)과 같은 보존제는 적합하게는 약 0.01 내지 약 2.0 % 범위의 양으로 제형에 사용되고, 약 0.05 내지 약 1.0 %가 특히 바람직하다. 다른 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤조산, 벤질 알코올, 브로노폴, 부틸파라벤, 세트리미드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레솔, 크레솔, 에틸파라벤, 이미드우레아, 메틸파라벤, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐메르퀴릭 아세테이트, 페닐메르퀴릭 보레이트, 페닐메르퀴릭 니트레이트, 칼륨 소르베이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피오네이트, 소르브산, 티머로살, 등을 포함한다. 상기 화합물의 바람직한 범위는 약 0.01 내지 약 5 %를 포함한다.

[0517] 제형의 pH를 안정화시키는 화합물이 또한 고려된다. 재차, 상기 화합물뿐만 아니라 이러한 화합물의 사용 방법은 당업자에 잘 알려져 있다. 완충계는 예를 들어, 아세트산/아세테이트, 말산/말레이트, 시트르산/시트레이트, 타르타르산/타르트레이트, 락트산/락테이트, 인산/포스페이트, 글리신/글리시메이트, 트리스, 글루탐산/글루타메이트 및 탄산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 계를 포함한다.

[0518] 본 발명의 조성물은 투여 경로, 예, 경구, 장관외, 국소 등에 의해 측정되는 항기생충 유효량으로 투여된다. 본 발명의 한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 푸어-온 또는 스팟-온 제형으로서 적용된다.

[0519] 본 발명의 각각의 양상에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 단일 해충 또는 이의 조합에 대해 적용될 수 있다.

[0520] 본 발명의 조성물은 1-아릴피라졸 화합물과 치환된 이미다졸 화합물의 조합을 함유하고, 알려진 방법에 의해 치료 또는 예방을 위해 계속 투여될 수 있다. 이러한 방식으로, 화합물의 유효량이 이를 필요로 하는 동물에게 투여된다. "유효량"은 동물을 감염시키는 기생충의 수를 감소시키거나 이를 박멸하기에 충분한 본 발명의 조성물의 양이다. 일반적으로, 단일 투약량 또는 1 내지 5 일의 기간 동안으로 나뉘어진 투약량으로 주어진 체중 kg 당 약 0.001 내지 약 100 mg의 투약량이 만족스러울 것이나, 당연히 더 높은 또는 더 낮은 투약량 범위가 나는 사례가 있을 수 있고, 상기는 본 발명의 범주 이내에 있다. 당업자의 일반 기술 내에서 특정 숙주 및 기생충에 대한 특정 투약 요법을 결정하는 것이 잘 이루어진다.

[0521] 한 치료 구현예에서, 치료는 투여자가 약 0.001 내지 약 100 mg/kg의 1-아릴피라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물을 함유하는 투약량을 단일 경우에, 동물에 투여하도록 수행된다. 또다른 치료 구현예에서, 치료는 직접 국부 투여 예컨대 푸어-온 제형, 즉시 사용가능한 제형, 스팟-온 제형, 스프레이 등 유형의 제형을 통해 수행된다. 더 높은 양은 동물의 신체 내에 또는 신체 상에 매우 연장된 방출을 제공할 수 있다. 또다른 치료 구현예에서, 작은 크기인 조류 및 다른 동물에 대한 1-아릴피라졸 및 치환된 이미다졸 화합물의 양은 약 0.01 mg/kg 초과이고, 작은 크기 조류 및 기타 동물의 치료를 위한 또다른 구현예에서 1-아릴-5-알킬 피라졸 화합물의 양은 동물의 중량 kg 당 약 1 내지 약 100 mg/kg이다.

[0522] 본 발명에 따른 용액은 공지된 임의의 방법 자체를 사용하여, 예를 들어 어플리케이션 건 또는 계량 플라스크를 사용하여 적용될 수 있다.

[0523] 푸어-온 형태의 조성물의 경우, 적용된 부피는 약 0.3 내지 약 100 ml 정도일 수 있다. 또다른 구현예에서, 푸어-온 제형의 적용된 부피는 약 1 ml 내지 약 100 ml 또는 약 1 ml 내지 약 50 ml 일 수 있다. 보다 다른 구현예에서, 부피는 약 5 ml 내지 약 50 ml 또는 약 10 ml 내지 약 100 ml 일 수 있다.

[0524] 본 발명의 또다른 구현예에서, 본 발명에 따른 스팟-온 제형의 적용은 용액이 포유류 또는 조류에 적용되는 경우 긴 지속성 및 넓은 범위의 효과를 제공할 수 있다. 스팟-온 제형은 일반적으로 양 어깨 사이의 동물에서의 지점에 대한 간헐적인 적용을 위한 농축 용액, 현탁액, 마이크로에멀전 또는 에멀전 (스팟-온 유형의 용액)의 국소 투여를 제공한다.

[0525] 또다른 구현예에서, N-아릴-피라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물은 동일한 용매 시스템에서 조합될 수 있다.

[0526] N-아릴-피라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물의 적용은 벼룩, 진드기 (ticks) 및 진드기 (mites)를 포함하는 넓은 범위의 기생충에 대해 효과를 가질 것으로 예상된다. 놀랍게도 1-아릴피라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물의 적용은 진드기에 대한 효과에 관해 상승작용 효과를 초래했다.

[0527] 사용 방법의 한 구현예에서, 1-아릴피라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물을 포함하는 조성물은 진드기에 대해 약 80.0% 이상의 효과를 약 43 일 이상 동안 갖는다. 이러한 사용 방법의 또다른 구현예에서, 1-아릴피

라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물을 포함하는 조성물은 진드기에 대해 약 90.0% 이상의 효과를 약 43 일 이상 동안 갖는다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 1-아릴피라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물을 포함하는 조성물은 약 95% 이상의 효과를 약 43 일 이상 동안 갖는다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 1-아릴피라졸 화합물 및 치환된 이미다졸 화합물을 포함하는 조성물은 약 96% 이상의 효과를 약 43 일 이상 동안 갖는다. 진드기에 대한 사용의 이들 각각의 구현예에서, 본 발명의 추가 구현예는 1-아릴피라졸 화합물은 피프로닐이고; 치환된 이미다졸 화합물은 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일) 인 것이다. 또다른 구현예에서, 1-아릴피라졸 화합물은 5-알킬 치환된 1-아릴피라졸 화합물이고, 치환된 이미다졸 화합물은 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일) 이다.

[0528] 1-아릴피라졸 및 치환된 이미다졸에 대한 동일한 용매 시스템으로부터의 구현예의 조성물의 상승작용 및 장기 지속 효과는 그들을 전달가능한 형태의 조성물의 1 달 (30 일 또는 1 역월) 에 1 회 또는 2 달 (60 일 또는 2 역월) 에 1 회 적용에 적합하게 해준다.

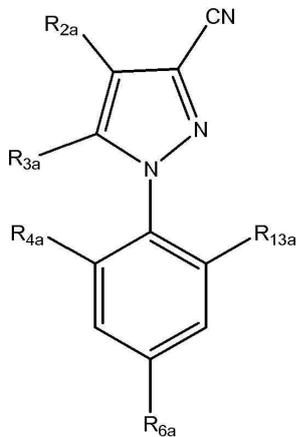
[0529] 본 발명의 조성물로 치료될 수 있는 동물은 제한 없이 조류 및 포유류 (야생 또는 가축), 예를 들어, 가축 및 반려 동물 예컨대 고양이, 개, 말, 닭, 양, 염소, 돼지, 칠면조 및 소를 포함한다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 포유류는 고양이 또는 개이다.

[0530] 투여 위치에 대한 하나의 구현예에서, 실질적인 액상 담체에 활성제를 함유하는 단일 제형, 및 단일 적용 또는 적은 횟수로 반복되는 적용을 가능하게 하는 형태가 동물의 국소 영역, 예를 들어 양쪽 어깨 사이에 걸쳐 동물에 투여될 것이다. 본 발명의 하나의 구현예에서, 국소 영역은 약 10 cm² 이상의 표면적을 갖는다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 국소 영역은 약 5 내지 약 10 cm² 영역의 표면을 갖는다.

[0531] 본 발명은 또한 하기 번호를 붙인 문단들에 의해 추가 기재된다:

[0532] 1. 하기를 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 수의학 제형:

[0533] (a) 하기 화학식 (IA) 의 1-아릴-5-알킬 또는 5-할로알킬피라졸 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염:



(IA)

[0534]

[0535] [식 중:

[0536] R_{2a} 은 -S(O)_mR_{11a} 이고;

[0537] R_{3a} 은 메틸, 에틸 또는 C₁-C₄ 할로알킬이고;

[0538] R_{4a} 은 할로겐이고;

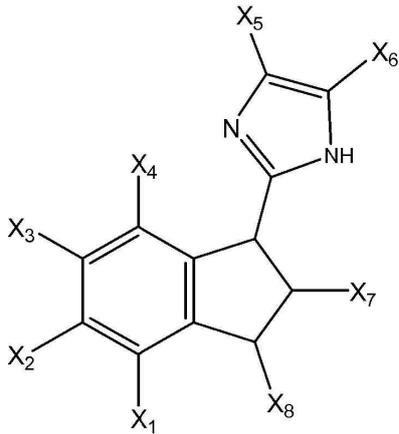
[0539] R_{6a} 은 C₁-C₄ 알킬 또는 할로알킬이고;

[0540] R_{13a} 은 할로겐이고;

[0541] R_{11a} 은 C₁-C₄ 할로알킬이고;

[0542] m 은 0, 1 또는 2 임];

[0543] (b) 하기 화학식 (II) 의 치환 이미다졸 화합물:



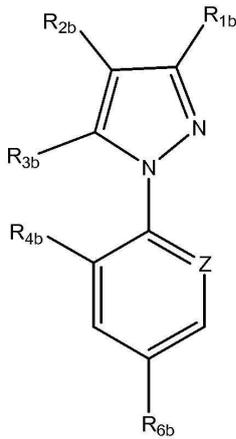
[0544] [식 중, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ 및 X₈ 은 표 1 에서와 같이 정의됨];

[0546] (c) 수의학적으로 허용가능한 담체; 및

[0547] (d) 임의로 결정화 저해제.

[0548] 2. 하기를 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 수의학 제형:

[0549] (a) 하기 화학식 (IB) 의 1-아릴-5-알킬 또는 5-할로알킬피라졸 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염;



(IB)

[0550] [식 중:

[0552] R_{1b} 은 알킬, CN 또는 할로겐이고;

[0553] R_{2b} 은 S(O)_nR_{14b} 또는 4,5-디시아노이미다졸-2-일 또는 할로알킬이고;

[0554] R_{14b} 은 알킬 또는 할로알킬이고;

[0555] R_{3b} 은 수소, 할로겐, -NR_{7b}R_{8b}, -S(O)_mR_{9b}, -C(O)R_{9b}, -C(O)OR_{9b}, 알킬, 할로알킬, -OR_{10b} 또는 -N=C (R_{11b}) (R_{12b}) 이고;

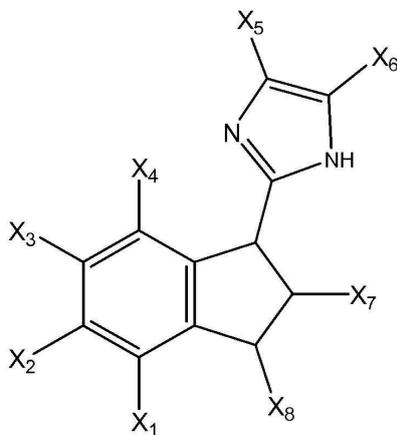
[0556] R_{6b} 은 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, S(O)_qCF₃ 또는 SF₅ 기이고;

[0557] R_{7b} 및 R_{8b} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, -C(O)알킬, -S(O)_rCF₃, 아실 또는 알콕시카르보닐을 나타내거나; 또는

[0558] R_{7b} 및 R_{8b} 는 함께 2가 알킬렌 라디칼 (이는 임의로 하나 또는 두 개의 2가 헤테로원자가 개입됨) 을 형성할 수

있고;

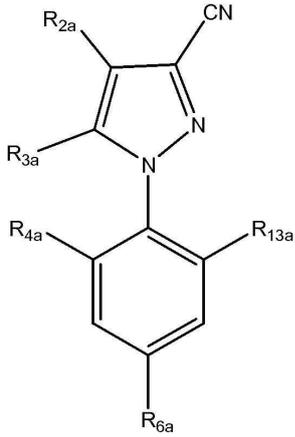
- [0559] R_{9b} 는 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0560] R_{10b} 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0561] R_{11b} 는 수소 또는 알킬 라디칼이고;
- [0562] R_{12b} 는 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴 기이고;
- [0563] R_{4b} 및 R_{13b} 는 서로 독립적으로 수소, 할로겐 CN 또는 NO₂ 을 나타내고;
- [0564] m, n, q 및 r 은 서로 독립적으로 0, 1 또는 2 의 정수를 나타내고;
- [0565] Z 는 3가 질소 원자 또는 C-R_{13b} 라디칼 (탄소 원자의 세 개의 다른 원자가는 방향족 고리의 일부를 형성함) 을 나타냄];
- [0566] (b) 하기 화학식 (II) 의 치환 이미다졸 화합물:



- [0567] [식 중, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ 및 X₈ 은 표 1 에 정의된 바와 같음];
- [0568] (c) 수의학적으로 허용가능한 담체; 및
- [0570] (d) 임의로 결정화 저해제.
- [0571] 3. 단락 2 에 있어서, 하기와 같은 조성물:
- [0572] R_{1b} 는 메틸, CN 또는 할로겐이고;
- [0573] R_{2b} 는 S(O)_nR_{14b} 이고;
- [0574] R_{14b} 는 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이고;
- [0575] R_{3b} 는 -NR_{7b}R_{8b}이고;
- [0576] R_{7b} 및 R_{8b} 는 독립적으로 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, -C(O)C₁-C₆-알킬, -S(O)_rCF₃, C₁-C₆-아실 또는 C₁-C₆-알콕시카르보닐 라디칼을 나타내고;
- [0577] R_{6b} 는 할로겐, C₁-C₆-할로알킬, 또는 C₁-C₆-할로알콕시이고;
- [0578] m, n, q 및 r 은 서로 독립적으로 0 또는 1 의 정수를 나타내고;
- [0579] Z 는 C-R_{13b} 라디칼임.
- [0580] 4. 단락 2 에 있어서, 하기와 같은 조성물:

- [0581] R_{1b} 는 메틸, CN 또는 할로젠이고;
- [0582] R_{2b} 는 S(O)_nR_{14b} 이고;
- [0583] R_{14b} 는 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이고;
- [0584] R_{3b} 는 알킬 또는 할로알킬이고;
- [0585] R_{6b} 는 할로젠, C₁-C₆-할로알킬, 또는 C₁-C₆-할로알콕시이고;
- [0586] m, n, q 및 r 은 서로 독립적으로 0 또는 1 의 정수를 나타내고;
- [0587] Z 는 C-R_{13b} 라디칼임.
- [0588] 5. 제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 수의학적으로 허용가능한 담체가 아세톤, 아세토니트릴, 벤질 알코올, 에탄올, 이소프로판올, 디이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 아디페이트, 부틸 디글리콜, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, 2-피롤리돈, N-메틸피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, 부틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 프로필렌 카르보네이트, 부틸렌 카르보네이트, 디메틸 술폰옥사이드, 아마이드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 조성물.
- [0589] 6. 단락 1 또는 2 에 있어서, 수의학적으로 허용가능한 담체가 아릴 에테르, 알콕시벤젠 화합물; 지방족 카르복실산 에스테르, 방향족 카르복실산 에스테르, 지방족 케톤, 시클릭 케톤, 또는 이의 혼합물을 포함하는 조성물.
- [0590] 7. 단락 1 또는 2 에 있어서, 수의학적으로 허용가능한 담체가 메톡시벤젠, 부틸 아세테이트, 벤질 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 벤조에이트, 벤질 벤조에이트, 옥틸 아세테이트, 또는 이의 혼합물을 포함하는 조성물.
- [0591] 8. 단락 1 또는 2 에 있어서, 수의학적으로 허용가능한 담체가 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 반양성자성 용매를 포함하는 조성물.
- [0592] 9. 단락 8 에 있어서, 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 하나 이상의 반양성자성 용매(들) 이 C₁-C₁₀ 카르복실산 에스테르, 페닐 카르복실산 에스테르, 카르복실산 벤질 에스테르, 벤조산 C₁-C₄ 알킬 에스테르, C₁-C₆ 포화 지방족 케톤, 또는 이의 혼합물인 조성물.
- [0593] 10. 1-아릴피라졸 화합물 피프로닐, 치환 이미다졸 화합물 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-4-메틸-1H-인덴-1-일); 하나 이상의 수의학적으로 허용가능한 담체, 및 임의로 결정화 저해제를 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 조성물.
- [0594] 11. 1-아릴피라졸 화합물 피프로닐, 치환 이미다졸 화합물 1H-이미다졸, 2-(2,3-디히드로-7-메틸-1H-인덴-1-일); 하나 이상의 수의학적으로 허용가능한 담체, 및 임의로 결정화 저해제를 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 조성물.
- [0595] 12. 단락 1 또는 2 의 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 방법.
- [0596] 13. 단락 12 에 있어서, 1-아릴피라졸 화합물(들) 및 치환 이미다졸 화합물(들) 이 동시에 투여되는 방법.
- [0597] 14. 하기를 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 수의학 제형:

[0598] (a) 하기 화학식 (IA) 의 1-아릴-5-알킬 또는 5-할로알킬피라졸 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염:



(IA)

[0599]

[0600] [식 중:

[0601] R_{2a} 은 $-S(O)_mR_{11a}$ 이고;

[0602] R_{3a} 은 메틸, 에틸 또는 C_1-C_4 할로알킬이고;

[0603] R_{4a} 은 할로젠이고;

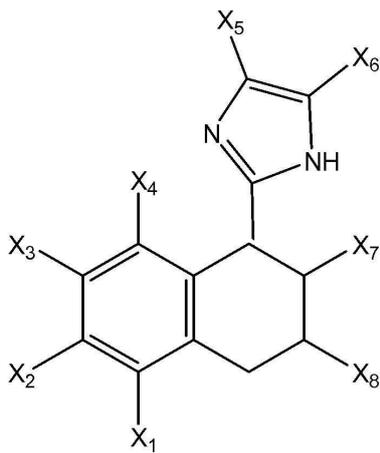
[0604] R_{6a} 은 C_1-C_4 알킬 또는 할로알킬이고;

[0605] R_{13a} 은 할로젠이고;

[0606] R_{11a} 은 C_1-C_4 할로알킬이고;

[0607] m 은 0, 1 또는 2 임];

[0608] b) 하나 이상의 하기 화학식 (III) 의 치환 이미다졸 화합물:



(III)

[0609]

[0610] [식 중:

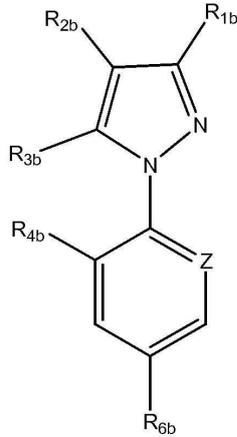
[0611] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ 및 X_8 은 표 2 에서 상기 상세히 기재된 바와 같음];

[0612] (c) 수의학적으로 허용가능한 담체; 및

[0613] (d) 임의로 하나 이상의 결정화 저해제.

[0614] 15. 하기를 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 수의학 제형:

[0615] (a) 하기 화학식 (IB) 의 1-아릴-5-알킬 또는 5-할로알킬피라졸 또는 이의 수의학적으로 허용가능한 염:



(IB)

[0616]

[식 중:

[0617]

[0618] R_{1b} 는 알킬, CN 또는 할로겐이고;

[0618]

[0619] R_{2b} 는 S(O)_nR_{14b} 또는 4,5-디시아노이미다졸-2-일 또는 할로알킬이고;

[0619]

[0620] R_{14b} 는 알킬 또는 할로알킬이고;

[0620]

[0621] R_{3b} 는 수소, 할로겐, -NR_{7b}R_{8b}, -S(O)_mR_{9b}, -C(O)R_{9b}, -C(O)OR_{9b}, 알킬, 할로알킬, -OR_{10b} 또는 -N=C (R_{11b}) (R_{12b}) 이고;

[0621]

[0622] R_{6b} 는 할로겐, 할로알킬, 할로알콕시, S(O)_qCF₃ 또는 SF₅ 기이고;

[0622]

[0623] R_{7b} 및 R_{8b} 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, -C(O)알킬, -S(O)_rCF₃, 아실 또는 알콕시카르보닐을 나타내거나; 또는

[0623]

[0624] R_{7b} 및 R_{8b} 는 함께 2가 알킬렌 라디칼 (이는 임의로 하나 또는 두 개의 2가 헤테로원자가 개입됨) 을 형성할 수 있고;

[0624]

[0625] R_{9b} 는 알킬 또는 할로알킬이고;

[0625]

[0626] R_{10b} 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이고;

[0626]

[0627] R_{11b} 는 수소 또는 알킬 라디칼이고;

[0627]

[0628] R_{12b} 는 임의 치환 아릴 또는 임의 치환 헤테로아릴 기이고;

[0628]

[0629] R_{4b} 및 R_{13b} 는 서로 독립적으로 수소, 할로겐 CN 또는 NO₂ 를 나타내고;

[0629]

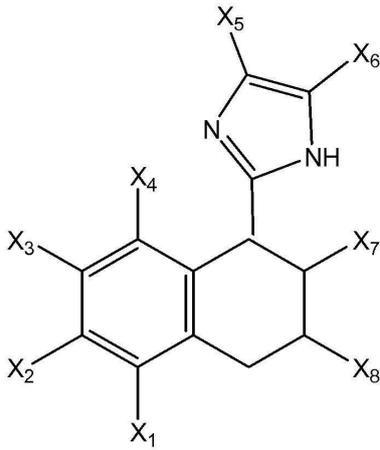
[0630] m, n, q 및 r 은 서로 독립적으로 0, 1 또는 2 의 정수를 나타내고;

[0630]

[0631] Z 는 3가 질소 원자 또는 C-R_{13b} 라디칼 (탄소 원자의 세 개의 다른 원자가는 방향족 고리의 일부를 형성함) 을 나타냄;

[0631]

[0632] (b) 하나 이상의 하기 화학식 (III) 의 치환 이미다졸 화합물:



(III)

[0633]

[0634] [식 중: X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ 및 X₈ 은 상기 표 2 에 상세히 기재된 바와 같음];

[0635] c) 수의학적으로 허용가능한 담체; 및

[0636] (d) 임의로 하나 이상의 결정화 저해제.

[0637] 16. 단락 15 에 있어서, 하기와 같은 조성물:

[0638] R_{1b} 은 메틸, CN 또는 할로겐이고;

[0639] R_{2b} 은 S(O)_nR_{14b} 이고;

[0640] R_{14b} 은 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이고;

[0641] R_{3b} 은 -NR_{7b}R_{8b} 이고;

[0642] R_{7b} 및 R_{8b} 은 독립적으로 수소, C₁-C₆-알킬, C₁-C₆-할로알킬, -C(O)C₁-C₆-알킬, -S(O)_rCF₃, C₁-C₆-아실 또는 C₁-C₆-알콕시카르보닐 라디칼을 나타내고;

[0643] R_{6b} 은 할로겐, C₁-C₆-할로알킬, 또는 C₁-C₆-할로알콕시이고;

[0644] m, n, q 및 r 은 서로 독립적으로 0 또는 1 의 정수를 나타내고;

[0645] Z 는 C-R_{13b} 라디칼임.

[0646] 17. 단락 2 에 있어서, 하기와 같은 조성물:

[0647] R_{1b} 은 메틸, CN 또는 할로겐이고;

[0648] R_{2b} 은 S(O)_nR_{14b} 이고;

[0649] R_{14b} 은 C₁-C₆-알킬 또는 C₁-C₆-할로알킬이고;

[0650] R_{3b} 은 알킬 또는 할로알킬이고;

[0651] R_{6b} 은 할로겐, C₁-C₆-할로알킬, 또는 C₁-C₆-할로알콕시이고;

[0652] m, n, q 및 r 은 서로 독립적으로 0 또는 1 의 정수를 나타내고;

[0653] Z 은 C-R_{13b} 라디칼임.

[0654] 18. 단락 14 또는 15 에 있어서, 수의학적으로 허용가능한 담체가 아세톤, 아세토니트릴, 벤질 알코올, 에탄올,

이소프로판올, 디이소부틸 아디페이트, 디이소프로필 아디페이트, 부틸 디글리콜, 디프로필렌 글리콜 n-부틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 액체 폴리옥시에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, 2-피롤리돈, N-메틸피롤리돈, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리아세틴, 부틸 아세테이트, 옥틸 아세테이트, 프로필렌 카르보네이트, 부틸렌 카르보네이트, 디메틸 술폰사이드, 아마이드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 조성물.

[0655] 19. 단락 14 또는 15 에 있어서, 수의학적으로 허용가능한 담체가 아릴 에테르, 알콕시벤젠 화합물; 지방족 카르복실산 에스테르, 방향족 카르복실산 에스테르, 지방족 케톤, 시클릭 케톤, 또는 이의 혼합물을 포함하는 조성물.

[0656] 20. 단락 14 또는 15 에 있어서, 수의학적으로 허용가능한 담체가 메톡시벤젠, 부틸 아세테이트, 벤질 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 에틸 벤조에이트, 벤질 벤조에이트, 옥틸 아세테이트, 또는 이의 혼합물을 포함하는 조성물.

[0657] 21. 단락 14 또는 15 에 있어서, 수의학적으로 허용가능한 담체가 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 비양성자성 용매를 포함하는 조성물.

[0658] 22. 단락 21 에 있어서, 약 2 내지 약 30 의 유전율을 갖는 하나 이상의 비양성자성 용매(들) 이 C₁-C₁₀ 카르복실산 에스테르, 페닐 카르복실산 에스테르, 카르복실산 벤질 에스테르, 벤조산 C₁-C₄ 알킬 에스테르, C₁-C₆ 포화 지방족 케톤 또는 이의 혼합물인 조성물.

[0659] 23. 1-아릴피라졸 화합물 피프로닐, 치환 이미다졸 화합물 2-(5,6-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-1-일)-1H-이미다졸; 하나 이상의 수의학적으로 허용가능한 담체, 및 임의로 결정화 저해제를 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 조성물.

[0660] 24. 단락 23 에 따른 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 동물에서 기생충 침입을 치료 또는 예방하기 위한 방법.

[0661] 25. 단락 24 에 있어서, 1-아릴피라졸 화합물(들) 및 치환 이미다졸 화합물(들) 이 동시에 투여되는 방법.

[0662] 이에 따라 본 발명의 다양한 구현예가 상세하게 기재되었고, 상기 단락에 의해 정의된 본 발명은 이의 많은 명백한 변형이 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않으면서 가능하기 때문에 상기 상세한 설명에 나타난 특정한 상세한 사항에 제한되지 않는 것으로 이해된다.