

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6249568号  
(P6249568)

(45) 発行日 平成29年12月20日 (2017.12.20)

(24) 登録日 平成29年12月1日 (2017.12.1)

(51) Int. Cl.	F I
<b>A 6 1 K 31/4164 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4164
<b>A 6 1 K 31/415 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/415
<b>A 6 1 K 47/08 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/08
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10
<b>A 6 1 K 47/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/14

請求項の数 14 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-542482 (P2014-542482)	(73) 特許権者	515136856
(86) (22) 出願日	平成24年11月16日 (2012.11.16)		メリアル インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2014-533694 (P2014-533694A)		アメリカ合衆国 ジョージア州 3009
(43) 公表日	平成26年12月15日 (2014.12.15)		6 ダルース サテライトブルーバード
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/065462		3239
(87) 国際公開番号	W02013/074892	(74) 代理人	100094569
(87) 国際公開日	平成25年5月23日 (2013.5.23)		弁理士 田中 伸一郎
審査請求日	平成27年11月9日 (2015.11.9)	(74) 代理人	100088694
(31) 優先権主張番号	61/560, 969		弁理士 弟子丸 健
(32) 優先日	平成23年11月17日 (2011.11.17)	(74) 代理人	100084663
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 箱田 篤
前置審査		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		(74) 代理人	100119013
			弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールピラゾールと置換イミダゾールを含む組成物、その使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フィプロニルおよび1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)を含んでなる、動物におけるマダニ感染を処置又は予防するための局所用獣医薬組成物。

【請求項 2】

獣医薬的に許容できる担体をさらに含み、前記獣医薬的に許容できる担体がアセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン、N-メチルピロリドン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、アミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、又はその任意の組合せを含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 3】

獣医薬的に許容できる担体をさらに含み、前記獣医薬的に許容できる担体がアリールエーテル、アルコキシベンゼン化合物；脂肪族カルボン酸エステル、芳香族カルボン酸エステル、脂肪族ケトン、環状ケトン、又はその混合物を含む、請求項 1 の組成物。

【請求項 4】

獣医薬的に許容できる担体をさらに含み、前記獣医薬的に許容できる担体がメトキシベンゼン、酢酸ブチル、酢酸ベンジル、メチルイソブチルケトン、安息香酸エチル、安息香酸ベンジル、酢酸オクチル、又はその混合物を含む、請求項1の組成物。

【請求項5】

獣医薬的に許容できる担体をさらに含み、前記獣医薬的に許容できる担体が、2~30の比誘電率を有する非プロトン性溶媒を含む、請求項1の組成物。

【請求項6】

2~30の比誘電率を有する少なくとも1種の非プロトン性溶媒がC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、安息香酸C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>飽和脂肪族ケトン、又はその混合物である、請求項5の組成物。

10

【請求項7】

非ヒト動物におけるマダニ感染の治療又は予防方法であって、請求項1~6のいずれかの組成物を非ヒト動物に投与する工程を含む前記方法。

【請求項8】

フィプロニルおよび2-(5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾールを含んでなる、動物におけるマダニ感染を処置又は予防するための局所用獣医薬組成物。

【請求項9】

獣医薬的に許容できる担体をさらに含み、前記獣医薬的に許容できる担体がアセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル、ブチルジグリコール、ジブロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジブロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン、N-メチルピロリドン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、アミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、又はその任意の組合せを含む、請求項8の組成物。

20

【請求項10】

獣医薬的に許容できる担体をさらに含み、前記獣医薬的に許容できる担体がアリールエーテル、アルコキシベンゼン化合物；脂肪族カルボン酸エステル、芳香族カルボン酸エステル、脂肪族ケトン、環状ケトン、又はその混合物を含む、請求項8の組成物。

30

【請求項11】

獣医薬的に許容できる担体をさらに含み、前記獣医薬的に許容できる担体がメトキシベンゼン、酢酸ブチル、酢酸ベンジル、メチルイソブチルケトン、安息香酸エチル、安息香酸ベンジル、酢酸オクチル、又はその混合物を含む、請求項8の組成物。

【請求項12】

獣医薬的に許容できる担体をさらに含み、前記獣医薬的に許容できる担体が、2~30の比誘電率を有する非プロトン性溶媒を含む、請求項8の組成物。

【請求項13】

2~30の比誘電率を有する少なくとも1種の非プロトン性溶媒が、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、安息香酸C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>飽和脂肪族ケトン、又はその混合物である、請求項12の組成物。

40

【請求項14】

非ヒト動物におけるマダニ感染の治療又は予防方法であって、請求項8~13のいずれかの組成物を非ヒト動物に投与する工程を含む前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

参照による援用

50

いずれの先の出願、及びそれらの中で又はそれらの実行中に引用された全ての文書(「出願引用文書」)並びにこの出願引用文書の中で引用又は参照された全ての文書、及び本明細書で引用又は参照された全ての文書(「本明細書引用文書」)、並びにこの本明細書引用文書の中で引用又は参照された全ての文書も、本明細書又は参照によって本明細書に援用されるいずれの文書でも言及されるいずれの製品のいずれの製造業者の説明書、明細書、製品仕様書、及び製品シートと共に、参照によって本明細書に援用され、本発明の実施に利用され得る。

本出願におけるいずれの文書の引用又は同定も、該文書を本発明の先行技術として利用できることを認めるものではない。

【0002】

10

#### 発明の分野

本発明は、1-アリアルピラゾールを、外部寄生虫又は内部寄生虫を根絶するための他の活性薬との組み合わせを含んでなる獣医薬組成物；これらの組成物の外部寄生虫又は内部寄生虫に対する使用、及び本発明の発明組成物を動物に投与する工程を含む、動物における寄生虫の外寄生の予防又は処置方法を提供する。一実施形態では、組合せは、安定性向上を示す1-アリアルピラゾールと置換イミダゾール、及び使い捨て容器に少なくとも1種の1-アリアルピラゾールと少なくとも1種の置換イミダゾールとを含む、動物における寄生虫の外寄生を処置又は予防するためのキットである。

【背景技術】

【0003】

20

#### 発明の背景

哺乳類及び鳥類等の動物は多くの場合、寄生虫の外寄生/感染を受けやすい。これらの寄生虫は、昆虫等の外部寄生虫、及びフィラリアその他の虫等の内部寄生虫であり得る。ネコ及びイヌ等の飼いなされた動物は1種以上の下記外部寄生虫に外寄生されることが多い。

- ノミ(イヌノミ属種(*Ctenocephalides* spp.)、例えばネコノミ(*Ctenocephalides felis*)等)、

- マダニ(コイタマダニ属種(*Rhipicephalus* spp.)、イクソデス属種(*Ixodes* spp.)、カクマダニ属種(*Dermacentor* spp.)、キララマダニ属種(*Amblyoma* spp.)等)、

- コダニ(マダニ以外のダニ)(ニキビダニ属種(*Demodex* spp.)、ヒゼンダニ属種(*Sarcoptes* spp.)、オトデクテス属種(*Otodectes* spp.)等)、

- シラミ(ケモノハジラミ属種(*Trichodectes* spp.)、ツメダニ属種(*Cheyletiella* spp.)、リグノナタス属種(*Lignonathus* spp.)等)、

- 蚊(ヤブカ属種(*Aedes* spp.)、イエカ属種(*Culex* spp.)、ハマダラカ属種(*Anopheles* spp.)等)及び

- ハエ(ノサシバエ属種(*Hematobia* spp.)、イエバエ属種(*Musca* spp.)、サシバエ属種(*Stomoxys* spp.)、ヒフバエ属種(*Dematobia* spp.)、コクリオミア属種(*Coclyomia* spp.)等)。

ノミは動物又はヒトの健康に有害な影響を与えるのみならず、多大な心理的ストレスをも引き起すので特に問題である。さらに、ノミはイヌ条虫(*Dipylidium caninum*)等の動物、及びヒトの病原因子のベクターでもある。

40

同様に、マダニも動物又はヒトの身体的及び心理的健康に有害である。しかしながら、マダニに関する最も重大な問題は、マダニはヒトと動物の両方の病原因子のベクターであることである。マダニによって引き起こされる主な疾患には回帰熱(*Borreliose*)(ボレリア・ブルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)に起因するライム病)、バベシア症(又はバベシア属種(*Babesia* spp.)に起因するピロプラズマ症)及びリケッチア症(ロッキー山紅斑熱としても知られる)がある。マダニは宿主に炎症又は麻痺を引き起こす毒素をも放出する。時には、これらの毒素は宿主にとって致命的である。

さらに、コダニ及びシラミは、これらの寄生虫に作用する活性物質がほとんどなく、これらの寄生虫は頻繁な処置を必要とするので闘うのが特に困難である。

50

同様に、家畜も寄生虫の外寄生を受けやすい。例えば、ウシは多数の寄生虫に冒される。家畜の間で非常に蔓延している寄生虫はマダニ属ブーフラス(*Boophilus*)、特に種マイクロプラス(*microplus*(ウシマダニ))、デコロラタス(*decoloratus*)及びアニュラタス(*annulatus*)のマダニである。ブーフラス・マイクロプラス(*Boophilus microplus*)等のマダニは、家畜を放牧する牧草地内で生活するので特に防除が困難である。ウシ及びヒツジの他の重要な寄生虫を以下に列挙する：

- ハエ幼虫症を引き起こすハエ、例えばヒトフエバエ(*Dermatobia hominis*)(ブラジルではベルヌ(Berne)として知られている)及びラセンウジバエ(*Cochlyomyia hominivorax*)(キンバエ)；ヒツジのハエ幼虫症を引き起こすハエ、例えばヒロズキンバエ(*Lucilia sericata*)、ヒツジキンバエ(*Lucilia cuprina*)(オーストラリア、ニュージーランド及び南アフリカではクロバエストライク(*blowfly strike*)として知られている)。これらはその幼虫が動物寄生虫になる；
- 本来の、すなわちその成虫がヘマトビア・イリタンス(*Haematobia irritans*)(ノサシバエ)になるハエ；
- リノグラツス・ビツリ(*Linognathus vituli*)等のシラ；及び
- サルコプテス・スカビエイ(*Sarcoptes scabiei*)及びプソロプテス・オビウス(*Psoroptes ovis*)等のコダニ。

#### 【 0 0 0 4 】

化学薬品分類としての1-アリアルピラゾールは技術上周知であり、この分類の特定化合物は、動物及び植物に有害な種々多様の害虫及び寄生虫に対して強力に活性であることが分かっている。例えば、1-アリアルピラゾール誘導体は、当技術分野ではネコ、イヌ及びウシ等の哺乳動物の外部寄生虫の外寄生を予防、処置又は防除することが知られている。特定の1-アリアルピラゾール及びそれらの害虫に対する使用は、米国特許第4,963,575号；第5,122,530号；第5,232,940号；第5,236,938号；第5,246,255号；第5,547,974号；第5,567,429号；第5,576,429号；第5,608,077号；第5,714,191号；第5,814,652号；第5,885,607号；第5,567,429号；第5,817,688号；第5,885,607号；第5,916,618号；第5,922,885号；第5,994,386号；第6,001,384号；第6,010,710号；第6,057,355号；第6,069,157号；第6,083,519号；第6,090,751号；第6,096,329号；第6,124,339号；第6,180,798号；第6,335,357号；第6,350,771号；第6,372,774号；第6,395,906号；第6,413,542号；第6,685,954号；並びに第7,468,381号、第7,514,561号、第7,517,877号、第7,759,381号及び第7,834,003号に記載されている。EP 0 234 119、EP 0 295 117、EP 0 352 944、EP 0 500 209、EP 0 780 378、EP 0 846 686、及びEP 0 948 485をも参照されたい。なお、参照によってこれら全ての内容全体をここに援用する。

これらの特許で規定されているファミリーの化合物は極端に活性であり、これらの化合物の1つである5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-トリフルオロメチルスルフィニルピラゾール、つまりフィプロニルは、ノミ及びマダニを含めた害虫に対して特に有効である。

US 7,759,381は、ピラゾール環の5位にてアルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル基で置換されている特定の1-アリアルピラゾール化合物を開示している。これらの化合物はノミ及びマダニに対して特に有効であることも分かった。

これらの化合物は、農業、公衆衛生及び獣医学といった分野で昆虫及びダニを含めた大多数の寄生虫に対して活性を有すると提示されている。これらの文書の一般的教示は、種々の経路：経口、非経口、経皮及び局所経路によってこれらの化合物を投与できると示唆している。局所投与は、特に、皮膚用液剤(ポアオン又はスポットオン)、スプレー、水薬、浴用剤、シャワー、ジェット、散剤、グリース、シャンプー、クリーム等を含む。ポアオン型皮膚用液剤を経皮投与用に設計し得る。

特定アリアルピラゾール化合物の特定寄生虫への有効性にもかかわらず、寄生虫に対して改善された効力を示す、医薬的に許容できる担体中に1-アリアルピラゾールを含んでなる新規製剤が継続して要望されている。

内部寄生虫及び外部寄生虫の外寄生を予防、処置又は防除するための技術上周知の他の

10

20

30

40

50

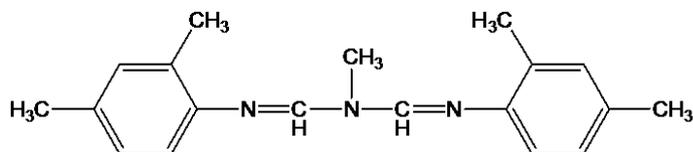
化合物としては、16員大環状環を含有する天然又は半合成化合物であるミルベマイシン又はエパーメクチン誘導体があり、エパーメクチン及びミルベマイシン系列の化合物は広範な内部及び外部寄生虫に対する強力な駆虫薬及び抗寄生虫薬である。天然物エパーメクチンは、Albers-Schonbergらの米国特許第4,310,519号に開示され、22,23-ジヒドロ-エパーメクチン化合物はChabalaらの米国特許第4,199,569号に開示されている。エパーメクチンのヒト及び動物での使用の検討を含めた一般的検討のためには“ Ivermectin and Abamectin,” W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, New York (1989)を参照されたい。天然に存在するミルベマイシンはAokiらの米国特許第3,950,360号に記載されている。

別のファミリーの殺寄生虫剤はホルムアミジンであり、これには、限定するものではないが、アミトラズ(MITABAN(登録商標), Pfizer; POINT-GUARD(登録商標), Intervet; PREVENTIC(登録商標), Virbac; TAKTIC(登録商標), Intervet)、クロルジメホルム(chlordimeform)、クロロメブホルム(chloromebuform)、ホルムエタネート(formetanate)及びホルムパラネート(formparanate)が含まれる。アミトラズは、殺ダニ剤として及びマダニ防除に有用であると認められているホルムアミジンファミリーの周知の殺ダニ剤/殺虫剤である。Plumb's Veterinary Drug Handbook (Fifth Edition), ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, pg. 34, (2005)を参照されたい。ホルムアミジンファミリーの化合物は、特徴的な-N=CR-NR'-部分で区別される。

アミトラズは、分子内に2つの該部分があるという点でホルムアミジンファミリーの他のメンバーとは異なる。アミトラズは下記構造を有する。

【0005】

【化1】



【0006】

アミトラズ等のホルムアミジン化合物を含む組成物に関する1つの問題は、特定条件下で長期安定性を欠くことである。例えば、アミトラズは、例えば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に記載されているように、水溶液中で特定のpH範囲にて分解することが分かっている。さらに例えば、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 domestica*, *Calliphora erythrocephala*)”, *Pesticide Biochemistry and Physiology* 23, 190-204 (1985)に記載されているように、殺虫効力を示すアミトラズ分解物もあった。

従って、ホルムアミジン殺寄生虫剤は、アミトラズを含め、寄生虫の外寄生を処置及び予防するための相当な有用性を有するが、市販の獣医薬品で殺寄生虫剤としてアミトラズを使用することに関してはいくつかの問題がある。これらの問題として以下のものが挙げられる：(1)特定pH値での不十分な安定性：アミトラズはより高いpH値では安定しているが、一般に生理学的利用を伴うpH(例えば、約5.0～約6.0のpH)範囲では経時的にアミトラズは分解する傾向がある；(2)アミトラズはノミの防除には有効でない；及び(3)アミトラズを含む組成物は、くつかの抗寄生虫剤及び特定の担体との混合物では十分な長期有効期間を提供できない。例えば、アミトラズを含有する組成物は、それが併用し得る他の抗寄生虫剤に最適な特定の溶媒系内では十分な長期安定性(有効期間)を持ち得ない。

外部寄生虫に対して相乗効力を示す、1-アリアルピラゾールとホルムアミジン化合物、例えばフィプロニルとアミトラズを含む組成物がBoeckhらの米国特許第7,531,186号に記載されているが、1-アリアルピラゾールとホルムアミジンが特定担体中に一緒に存在する組成物の特定実施形態は十分に長い貯蔵有効期間を有し得ない。この不十分な長期有効期

10

20

30

40

50

間の考えられる理由の1つは、フィプロニルは約5.0～約6.0のpHで安定しているが、アミトラスはこのpH範囲で分解することである。

興味深いことに、置換イミダゾールとして一般に知られている別のファミリーの化合物は中程度の殺虫活性を有することが分かっている。この分類の化合物は 1及び 2アドレナリン受容体における活性でも知られている。例えば 1Aアドレナリン受容体における置換イミダゾールの部分アゴニスト活性に関するWhitlock et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, (2008), 2930-2934 and Whitlock et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, (2009), 3118-3121を参照されたい。

Dixonらの米国特許第7,417,057号及びその分割出願の米国特許第7,767,667号は、イミダゾール誘導体を含めた殺虫性ヘテロ環を開示している。'057及び'667特許の殺虫性ヘテロ環は、高濃度(24時間300ppm)でワタアブラムシに対して適度に活性であると実証された。

Chubbらの米国特許第7,592,362号及びその分割出願の米国特許第7,825,149号は、報告によれば殺寄生虫剤として有用である数百のイミダゾール化合物を開示しているが、これらの特許にはこれを示すデータがない。

ChubbらのWO 2010/020896は、置換2-ベンジル置換イミダゾールと、1-アリアルピラゾール(例えば、フィプロニル)と、任意選択的に昆虫成長調整剤(例えば、s-メトプレン)との組み合わせを開示している。試験されたin vivo製剤は、C.フェリス(*C. felis*)(すなわち、ネコノミ)に対して35日まで及びI.リシナス(*I. ricinus*)(すなわち、マダニ)に対して日28までいくらかの効力を示した。

ChubbらのWO 2011/092604は、デミディトラス(demiditraz)、フィプロニル、酸モディファイヤー、及び任意選択的に少なくとも1種の抗酸化剤の組み合わせを開示している。

寄生虫を防除するための化合物を合成する、今日までに行なわれた研究にもかかわらず、当技術分野では、相乗的に活性な製剤中の動物の殺寄生虫剤のための製剤、貯蔵方法及び投与方法が要望されている。

この出願中のいずれの文書の引用又は同定も該文書が本発明に対する先行技術として利用可能であると認めるものではない。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

本発明は、1-アリアルピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物との組み合わせを含んでなる組成物及び製剤、そのネコ、イヌ、ウマ、ニワトリ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シチメンチョウ及びウシ等の家畜及びコンパニオンアニマルを含めた(野生又は飼いなされた)動物の寄生虫の外寄生の治療又は予防のための製剤及び使用又は獣医薬的使用(該動物が一般に遭遇する寄生虫をこれらの宿主から取り除く目的で)を提供する。

本発明は、動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防方法であって、有効量の1-アリアルピラゾールを少なくとも1種の置換イミダゾール化合物と組み合わせで動物に投与する工程を含む方法をも提供する。驚くべきことに、本明細書に記載する本発明の組成物及び製剤は、技術上周知の組成物と比較して長い持続期間にわたって優れた安定性及び有害な寄生虫に対する相乗効力を示すことが分かった。特に、本発明は、驚くべきことに溶液中でのホルムアミジンの不安定性と関連する問題及び1-アリアルピラゾールとホルムアミジンを含む溶液の不安定性と関連する問題を克服した。

本発明の組成物又は製剤はスポットオン、ポアオン又はスプレー製剤を包含し、さらなる殺外部寄生虫剤、例えば昆虫成長調整剤(IGR)、エバームクチン若しくはミルペマイシン誘導体、殺ダニ剤、ピレスロイド系殺虫剤、又は駆虫剤、例えばベンズイミダゾール又はイミダゾチアゾール等を含んでもよい。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

本発明の一態様は、下記式(IA)

#### 【0009】

10

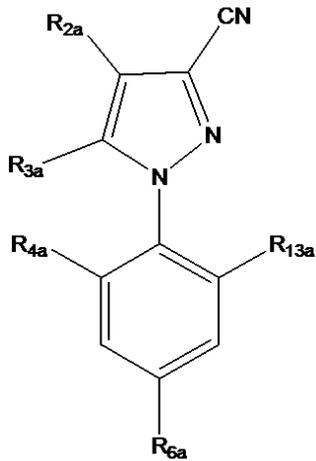
20

30

40

50

## 【化2】



10

(IA)

## 【0010】

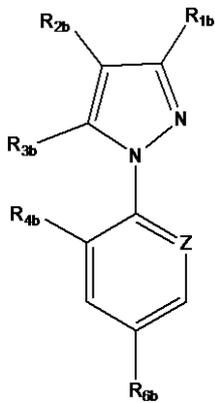
(式中、変数R<sub>2a</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>4a</sub>、R<sub>6a</sub>及びR<sub>13a</sub>は下記定義どおりである)  
 の少なくとも1種の1-アリール-5-アルキル又は1-アリール-5-ハロアルキルピラゾール化合物を、後述する置換イミダゾール、獣医薬的に許容できる担体、及び任意選択的に少なくとも1種の結晶化抑制剤と共に含んでなる組成物を提供する。

いくつかの実施形態では、1-アリールピラゾール化合物は下記式(1B)

20

## 【0011】

## 【化3】



30

(1B)

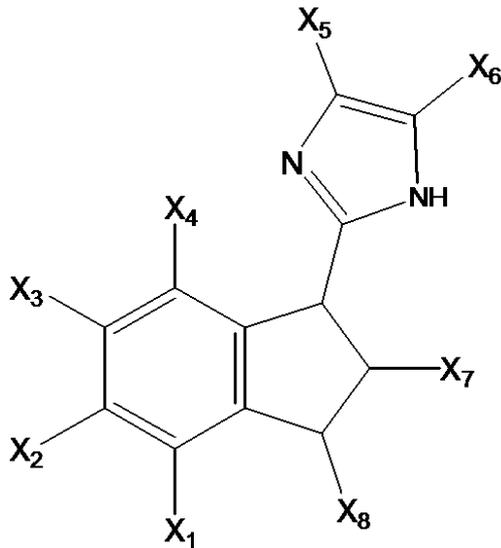
## 【0012】

(式中、変数R<sub>2b</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>4b</sub>、R<sub>6b</sub>及びZは後述される)を有する。

他の実施形態では、本発明の組成物中の置換イミダゾール化合物は下記式(11)

## 【0013】

【化4】



10

(II)

【0014】

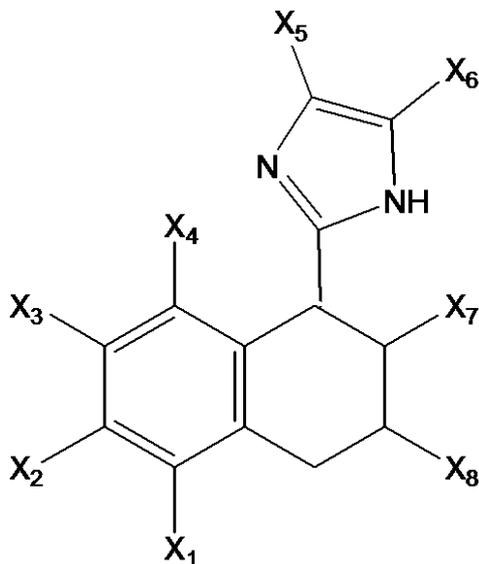
(式中、変数 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 及び $X_8$ は後述される)を有する。

さらに他の実施形態では、本発明の組成物中の置換イミダゾール化合物は下記式(III)

20

【0015】

【化5】



30

(III)

【0016】

(式中、変数 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 及び $X_8$ は後述される)を有する。

40

【0017】

いくつかの実施形態では、本発明は、獣医薬的に許容できる担体中に少なくとも1種の1-アリアルピラゾール化合物と少なくとも1種の置換イミダゾール化合物とを含んでなる組成物及び方法を提供する。本方法及び組成物は、寄生虫に対して優れた活性を有する、1-アリアルピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物を含んでなる安定した相乗組成を可能にする。いくつかの実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物はフィプロニルであり、置換イミダゾール化合物は1H-イミダゾール、2-(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)である。いくつかの実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物を共通の担体中で置換イミダゾール化合物と同時に投与する。

特定担体中の安定した1-アリアルピラゾールと置換イミダゾールの組合せ組成物をも提

50

供する。いくつかの実施形態では、担体には、医薬的又は獣医薬的使用に許容できる約2～約30の比誘電率を有する溶媒が含まれる。他の実施形態では、担体として、非プロトン性溶媒又は極性非プロトン性溶媒が挙げられる。さらに他の実施形態では、担体として、約2～約30の比誘電率を有する非プロトン性溶媒又は極性非プロトン性溶媒が挙げられる。

本発明は、動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防用キットであって、共通の獣医薬的に許容できる担体中の少なくとも1種の置換イミダゾール化合物と組み合わせた少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物と、容器とを含むキットをも提供する。

従って、本発明の目的は、如何なる既知の製品、製品の製造プロセス、又は製品の使用方法をも本発明内に包含せず、その結果、出願人は如何なる既知の製品、製品の製造プロセス、又は製品の使用方法の権利をも留保し、それによってその放棄を開示することである。さらに本発明は、USPTO(米国特許法(35 U.S.C.)第112条第1項)又はEPO(EPCの第83条)の明細書記載要件及び実施可能要件を満たさない如何なる製品、製品の製造プロセス、又は製品の使用方法をも本発明の範囲内に包含しないことを意図し、その結果、出願人は如何なる既知の製品、製品の製造プロセス、又は製品の使用方法の権利をも留保し、それによってその放棄を開示することに留意されたい。

これらの実施形態及び他の実施形態は、下記「詳細な説明」によって開示され、或いは下記「詳細な説明」から明白であり、それによって包含される。

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

本発明は、少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物と1種以上の置換イミダゾール化合物との組み合わせと獣医薬的に許容できる担体又は希釈剤を含んでなる新規かつ進歩的組成物及び製剤を提供する。動物の寄生虫感染及び外寄生の治療又は予防のための方法及び使用であって、有効量の本発明の組成物を動物に投与する工程を含む方法及び使用をも提供する。驚くべきことに、1-アリールピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物との組み合わせを含んでなる本明細書に記載する発明組成物及び製剤は、優れた安定性と、有害な寄生虫に対して優れた効力(いくつかの実施形態における相乗効力を含めて)とを示すことが分かった。特に、本発明は驚くべきことに、溶液中の製剤の長期安定性の欠如等の他の製剤に伴う問題及び1-アリールピラゾールとホルムアミジンを特定担体中に含んでなる組成物の不十分な有効期間に関連する問題を克服する。

【0019】

本発明は少なくとも下記特徴を包含する：

(a)一実施形態では、本発明は、式(I)の少なくとも1種の1-アリールピラゾール、又はその獣医薬的に許容できる塩を、式(II)又は式(III)の置換イミダゾール化合物及び獣医薬的に許容できる担体又は希釈剤と共に含んでなり、動物の寄生虫に対する優れた活性及び改善された安定性を示す新規な獣医薬組成物を提供する；

(b)動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防方法であって、式(I)の少なくとも1種の1-アリールピラゾール、又はその獣医薬的に許容できる塩と、式(II)若しくは式(III)の置換イミダゾール、又はその獣医薬的に許容できる塩とを獣医薬的に許容できる担体又は希釈剤中に含んでなる有効量の組成物を動物に投与する工程を含む方法；

(c)動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防方法であって、有効量の式(I)の少なくとも1種の1-アリールピラゾール及び式(II)若しくは式(III)の少なくとも1種の置換イミダゾール、又はその獣医薬的に許容できる塩を、獣医薬的に許容できる担体又は希釈剤と共に投与する工程(ここで、1-アリールピラゾールと置換イミダゾール化合物を同時に投与する)を含む方法；

(d)動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防方法であって、有効量の式(I)の少なくとも1種の1-アリールピラゾール及び式(II)若しくは式(III)の少なくとも1種の置換イミダゾール、又はその獣医薬的に許容できる塩を、獣医薬的に許容できる担体又は希釈剤と共に投与する工程(ここで、1-アリールピラゾール及び置換イミダゾールを同時に投与し、

かつ1-アリアルピラゾール及び置換イミダゾールは別々の担体中にある)を含む方法；  
(e)動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防方法であって、有効量の式(I)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾール及び式(II)若しくは式(III)の少なくとも1種の置換イミダゾール、又はその獣医薬的に許容できる塩を、獣医薬的に許容できる担体又は希釈剤と共に投与する工程(ここで、1-アリアルピラゾール及び置換イミダゾールを共通担体中で保持する容器を用いて、1-アリアルピラゾール及び置換イミダゾールを同時に投与する)を含む方法。

この開示及び特許請求の範囲では、例えば「含む」、「含んでいる」、「含有する」及び「有する」などは、米国特許法でそれらが属するものと考えられる意味を有することができ、「包含する」、「包含している」等を意味することができ；「本質的に～から成っている」又は「本質的に～から成る」等は、米国特許法で属するものと考えられる意味を有し、この用語は、列挙されたものの基本的又は新規な特徴が、列挙された以外のものの存在によって変化しない限り、列挙された以外のものの存在を斟酌する無制限の用語であるが、先行技術の実施形態を排除する。

この開示及び特許請求の範囲又はパラグラフにおいて、本発明の化合物は、その全ての立体異性体及び結晶形(水和形、多形及び15質量%までの結晶構造を有する非晶形を含めて)を包含するように意図される。

#### 【0020】

##### 定義

本明細書で使用する用語は、特に指定のない限り、当技術分野でのそれらの通例の意味を有する。式(I)又は式(II)の変数の定義で言及する有機部分は、個々の基のメンバーの個々のリストについての、用語ハロゲンのような総称である。プレフィックス $C_n-C_m$ は、いずれの場合も基中の炭素原子の可能な数を示す。

本明細書では用語「動物」を用いて全ての哺乳類、鳥類及び魚類を包含し、ヒトを含めて全ての脊椎動物をも包含する。動物には、限定するものではないが、ヒト、ネコ、イヌ、ウシ、ニワトリ、雌ウシ、シカ、ヤギ、ウマ、ラマ、ブタ、ヒツジ及びヤクが含まれる。動物は、胚期及び胎生期を含め、全ての発達段階の個々の動物をも包含する。

用語「アルキル」は、1~20個の原子を有するものを含め、飽和の直鎖、分岐、環式、一級、二級又は三級炭化水素を表す。いくつかの実施形態では、アルキル基として $C_1-C_{12}$ 、 $C_1-C_{10}$ 、 $C_1-C_8$ 、 $C_1-C_6$ 又は $C_1-C_4$ アルキル基が含まれる。 $C_1-C_{10}$ アルキルの例としては、限定するものではないが、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、ヘブチル、オクチル、2-エチルヘキシル、ノニル及びデシル並びにそれらの異性体が挙げられる。 $C_1-C_4$ -アルキルは、例えばメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル又は1,1-ジメチルエチルを意味する。

#### 【0021】

アルキルに包含される環式アルキル基を「シクロアルキル」と呼ぶこともあり、これには単環又は多縮合環を有する3~10個の炭素原子を含むものがある。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基として $C_4-C_7$ 又は $C_3-C_4$ 環式アルキル基が含まれる。シクロアルキル基の非限定例として、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル等が挙げられる。

本明細書に記載のアルキル及びシクロアルキル基は無置換、或いはアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミド、アリアルアミノ、アルコキシ、アリアルオキシ、ニト

10

20

30

40

50

ロ、シアノ、アジド、チオール、イミノ、スルホン酸、スルファート、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモイル、エステル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハライド、無水物、オキシム、ヒドラジン、カルバマート、ホスホン酸、ホスファート、ホスホナート、又は本発明の化合物の生物学的活性を阻害しないいづれもの他の生存可能な官能基から成る群より選択され、未保護、又は必要に応じて、当業者に知られているように、例えば、Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Third Edition, 1999 (参照によってその内容をここに援用する)で教示されているように、保護されている1つ以上の成分で置換されていてもよい。

【0022】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する直鎖及び分岐炭素鎖の両方を表す。いくつかの実施形態では、アルケニル基には $C_2-C_{20}$ アルケニル基が含まれる。他の実施形態では、アルケニルには、 $C_2-C_{12}$ 、 $C_2-C_{10}$ 、 $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$ 又は $C_2-C_4$ アルケニル基が含まれる。アルケニルの一実施形態では、二重結合の数は1~3であり、アルケニルの別の実施形態では、二重結合の数は1又は2である。分子上のアルケニル部分の位置によっては炭素-炭素二重結合及び炭素の数の他の範囲をも企図される。「 $C_2-C_{10}$ -アルケニル」基は鎖内に1個より多くの二重結合を含み得る。例として、限定するものではないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-エテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル；1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1,1-ジメチル-2-プロペニル、1,2-ジメチル-1-プロペニル、1,2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-1-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、4-メチル-4-ペンテニル、1,1-ジメチル-2-ブテニル、1,1-ジメチル-3-ブテニル、1,2-ジメチル-1-ブテニル、1,2-ジメチル-2-ブテニル、1,2-ジメチル-3-ブテニル、1,3-ジメチル-1-ブテニル、1,3-ジメチル-2-ブテニル、1,3-ジメチル-3-ブテニル、2,2-ジメチル-3-ブテニル、2,3-ジメチル-1-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-3-ブテニル、3,3-ジメチル-1-ブテニル、3,3-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-1-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1,1,2-トリメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-メチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニル及び1-エチル-2-メチル-2-プロペニルが挙げられる。

【0023】

「シクロアルケニル」は、単環又は多縮合環（この縮合環は付着点がシクロアルケニル環原子であるという条件でシクロアルケニルであってもそうでなくてもよい）を有する4~10個の炭素原子、好ましくは5~8個の炭素原子の一価環式アルケニル基を表す。シクロアルケニル基の例には、例として、シクロペンテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル等がある。アルケニル及びシクロアルキル基は無置換であるか又は上記アルキルについて述べた1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する直鎖及び分岐炭素鎖の両方を表す。アルキニルの一実施形態では、三重結合の数は1~3であり；アルキニルの別の実施形態では、三重結合の数は1又は2である。いくつかの実施形態では、アルキニル基には $C_2-C_{20}$ アルキニル基が含まれる。他の実施形態では、アルキニル基には、 $C_2-C_{12}$ 、 $C_2-C_{10}$ 、 $C_2-C_8$ 、 $C_2-C_6$  or  $C_2-C_4$ アルキニル基が含まれる。分子上のアルキニル部分の位置

10

20

30

40

50

によっては炭素-炭素三重結合及び炭素の数の他の範囲をも企図される。例えば、本明細書で使用する用語「 $C_2-C_{10}$ -アルキニル」は、2~10個の炭素原子を有し、少なくとも1個の三重結合を含有する直鎖又は分岐不飽和炭化水素基、例えばエチニル、プロパ-1-イン-1-イル、プロパ-2-イン-1-イル、n-ブタ-1-イン-1-イル、n-ブタ-1-イン-3-イル、n-ブタ-1-イン-4-イル、n-ブタ-2-イン-1-イル、n-ペンタ-1-イン-1-イル、n-ペンタ-1-イン-3-イル、n-ペンタ-1-イン-4-イル、n-ペンタ-1-イン-5-イル、n-ペンタ-2-イン-1-イル、n-ペンタ-2-イン-4-イル、n-ペンタ-2-イン-5-イル、3-メチルブタ-1-イン-3-イル、3-メチルブタ-1-イン-4-イル、n-ヘキサ-1-イン-1-イル、n-ヘキサ-1-イン-3-イル、n-ヘキサ-1-イン-4-イル、n-ヘキサ-1-イン-5-イル、n-ヘキサ-1-イン-6-イル、n-ヘキサ-2-イン-1-イル、n-ヘキサ-2-イン-4-イル、n-ヘキサ-2-イン-5-イル、n-ヘキサ-2-イン-6-イル、n-ヘキサ-3-イン-1-イル、n-ヘキサ-3-イン-2-イル、3-メチルペンタ-1-イン-1-イル、3-メチルペンタ-1-イン-3-イル、3-メチルペンタ-1-イン-4-イル、3-メチルペンタ-1-イン-5-イル、4-メチルペンタ-1-イン-1-イル、4-メチルペンタ-2-イン-4-イル又は4-メチルペンタ-2-イン-5-イル等を意味する。

【0024】

用語「ハロアルキル」は、1個以上のハロゲン原子で置換されている、本明細書の定義どおりのアルキル基を意味する。例えば $C_1-C_4$ -ハロアルキルとして、限定するものではないが、クロロメチル、プロモメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、1-クロロエチル、1-プロモエチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロ-2-フルオロエチル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、2,2-ジクロロ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、ペンタフルオロエチル等が挙げられる。

本明細書で使用する用語「フルオロアルキル」は、1個以上の水素原子がフッ素原子と置き換わっているアルキル、例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2-テトラフルオロエチル又はペンタフルオロエチルを意味する。

用語「ハロアルケニル」は、1個以上のハロゲン原子で置換されている、本明細書の定義どおりのアルケニル基を意味する。

用語「ハロアルキニル」は、1個以上のハロゲン原子で置換されている、本明細書の定義どおりのアルキニル基を意味する。

「アルコキシ」は、アルキルが上記定義どおりであるアルキル-0-を表す。同様に、用語「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルケニルオキシ」、「ハロアルキニルオキシ」、「シクロアルコキシ」、「シクロアルケニルオキシ」、「ハロシクロアルコキシ」、及び「ハロシクロアルケニルオキシ」は、それぞれ、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロシクロアルキル、及びハロシクロアルケニルが上記定義どおりである、基アルケニル-0-、アルキニル-0-、ハロアルキル-0-、ハロアルケニル-0-、ハロアルキニル-0-、シクロアルキル-0-、シクロアルケニル-0-、ハロシクロアルキル-0-、及びハロシクロアルケニル-0-を意味する。 $C_1-C_6$ -アルコキシの例としては、限定するものではないが、メトキシ、エトキシ、 $C_2H_5-CH_2O-$ 、 $(CH_3)_2CHO-$ 、n-ブトキシ、 $C_2H_5-C H(CH_3)O-$ 、 $(CH_3)_2CH-CH_2O-$ 、 $(CH_3)_3CO-$ 、n-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチル-プロポキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、4-メチルペントキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシ、1-エチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1,1,2-トリメチルプロポキシ、1,2,2-トリメチルプロポキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、1-エチル-2-メチルプロポキシ等が挙げられる。

「アリール」は、単環又は多縮合環を有する、6~14個の炭素原子の一価芳香族炭素環

式基を意味する。いくつかの実施形態では、アリアル基にはC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリアル基が含まれる。アリアル基として、限定するものではないが、フェニル、ピフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フェニルシクロプロピル及びインダニルが挙げられる。アリアル基は、無置換であるか又はハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルケニルオキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、シクロアルキルチオ、ハロシクロアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニル-スルフィニル、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルケニルスルフィニル、ハロアルキニルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、ハロアルキル-スルホニル、ハロアルケニルスルホニル、ハロアルキニルスルホニル、アルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ジ(アルキル)アミノ、ジ(アルケニル)-アミノ、ジ(アルキニル)アミノ、若しくはトリアルキルシリルから選択される1個以上の成分で置換されていてもよい。

10

用語「アラルキル」は、ジラジカルアルキレン架橋(-CH<sub>2</sub>-)<sub>n</sub> (nは1~12であり、「アリアル」は上記定義どおりである)を介して親化合物に結合しているアリアル基を表す。

「ヘテロアリアル」は、環内に1個以上の酸素、窒素、及び硫黄ヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、又は1~3個のヘテロ原子を有する、1~15個の炭素原子、好ましくは1~10個の炭素原子の一価芳香族基を表す。窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよい。該ヘテロアリアル基は、単環(例えば、ピリジル若しくはフリル)又は付着点がヘテロアリアル環原子によるという条件で多縮合環を有することができる。好ましいヘテロアリアルとして、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フラニル、チオフェニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、及びベンゾチオフェニルが挙げられる。ヘテロアリアル環は無置換であるか又は上記アリアルについて述べたように1個以上の成分で置換されていてもよい。

20

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環式」又は「ヘテロシクロ」は、環内に1個以上の酸素、硫黄又は窒素ヘテロ原子、好ましくは1~4個又は1~3個のヘテロ原子を有する、完全に飽和又は不飽和の環式基、例えば、3~7員単環式又は4~7員単環式;7~11員二環式、又は10~15員三環式環系を表す。窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。ヘテロ環式基は、環又は環系のいずれのヘテロ原子又は炭素原子で付着してもよく、無置換であるか又は上記アリアル基について述べたように1個以上の成分で置換されていてもよい。

30

#### 【0025】

典型的な単環式ヘテロ環式基として、限定するものではないが、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルフォリニル、チアモルフォリニル、チアモルフォリニルスルホキシド、チアモルフォリニルスルホン、1,3-ジオキサラン及びテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、トリアゾリル、トリアジニル等が挙げられる。

40

典型的な二環式ヘテロ環式基として、限定するものではないが、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベ

50

ンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル(例えばフロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,2-b]ピリジニル]又はフロ[2,3-b]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル)、テトラヒドロキノリニル等が挙げられる。

典型的な三環式ヘテロ環式基として、カルバゾリル、ベンジドリル(benzidolyl)、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサントニル等が挙げられる。

アルコキシカルボニルは-C(=O)-O-アルキル(アルコキシは上記定義どおりである)を表す。

ハロゲンは原子フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

「ハロ」という命名(例えば用語ハロアルキルで示されるように)は、単置換からペルハロ置換までの全ての置換度(例えばメチルについてクロロメチル(-CH<sub>2</sub>Cl)、ジクロロメチル(-CHCl<sub>2</sub>)、トリクロロメチル(-CCl<sub>3</sub>)として示されるように)を表す。

【0026】

#### 立体異性体及び多形相

当業者には当然のことながら、本発明の組成物内の化合物は光学活性形及びラセミ形として存在し、単離され得る。硫黄原子における場合を含め、1個以上のキラル中心を有する化合物は、単一のエナンチオマー若しくはジアステレオマーとして又はエナンチオマー若しくはジアステレオマーの混合物として存在し得る。例えば、スルホキシド化合物は光学的に活性なことがあり、単一のエナンチオマー又はラセミ混合物として存在し得ることは技術上周知である。さらに、本発明の組成物内の化合物は1個以上のキラル中心を含むことがあり、理論数の光学的に活性な異性体をもたらす。本発明の組成物内の化合物がn個のキラル中心を含む場合、この化合物は2<sup>n</sup>個までの光学異性体を構成し得る。本発明は、各化合物の特定のエナンチオマー又はジアステレオマーのみならず、本明細書に記載の有用な特性を有する、本発明の化合物の異なるエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物を包含する。光学活性形は、例えば、選択的結晶化技術、光学活性前駆体からの合成、キラル合成、キラル固定相を用いるクロマトグラフ分離又は酵素的分割によるラセミ形の分割によって調製可能である。

本発明の組成物内の化合物は、種々の結晶形等の種々の固体形又は非晶質固体形でも存在し得る。本発明は、本発明の化合物の種々の結晶形のみならず非晶質形をも包含する。

さらに、本発明の組成物内の化合物は水和物又は溶媒和物としても存在することもあり、この場合、一定の化学量論量の水又は溶媒が結晶形中の分子と会合している。式(I)、(II)及び(III)の化合物の水和物及び溶媒和物も本発明の対象である。

【0027】

#### 塩

適用可能な場合、本明細書で提供する本発明の化合物の酸塩又は塩基塩も本発明の範囲内と考えられる。

用語「酸」は、全ての医薬的に許容できる無機又は有機酸を包含する。無機酸には鉱酸、例えば臭化水素酸及び塩酸等のハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸及び硝酸が含まれる。有機酸には全ての医薬的に許容できる脂肪族、脂環式及び芳香族カルボン酸、ジカルボン酸、トリカルボン酸及び脂肪酸が含まれる。酸の一実施形態では、酸は直鎖又は分岐飽和又は不飽和C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>脂肪族カルボン酸(任意にハロゲン又はヒドロキシル基で置換されていてもよい)、又はC<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>芳香族カルボン酸である。該酸の例は炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、吉草酸、-ヒドロキシ酸、例えばグリコール酸及び乳酸等、クロロ酢酸、安息香酸、メタンスルホン酸、及びサリチル酸である。ジカルボン酸の例としては、シュウ酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、及びマレイン酸が挙げられる。トリカルボン酸の例はクエン酸である。脂肪酸には4~24個の炭素原子を有する全ての医薬的又は獣医薬的に許容できる飽和若しくは不飽和脂肪族若しくは芳香族カルボン酸又は獣医薬的に許容できる飽和若しくは不飽和脂肪族若しくは芳香族カルボン酸が含まれる。例として、酪酸、イソ酪酸、sec-酪酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸

10

20

30

40

50

、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、及びフェニルステル酸が挙げられる。他の酸としては、グルコン酸、グリコヘプトン酸及びラクトビオン酸がある。

用語「塩基」は、全ての医薬的又は獣医薬的に許容できる無機又は有機塩基を企図し、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩が含まれる。該塩基と形成される塩には、例えば、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩があり、限定するものではないが、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム又はカルシウム塩が挙げられる。有機塩基と形成される塩には一般的な炭化水素及びヘテロ環式アミン塩があり、例えば、アンモニウム塩(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)、アルキルアンモニウム塩及びジアルキルアンモニウム塩、並びに環状アミンの塩、例えばモルフォリン及びピペリジン塩が挙げられる。

【0028】

10

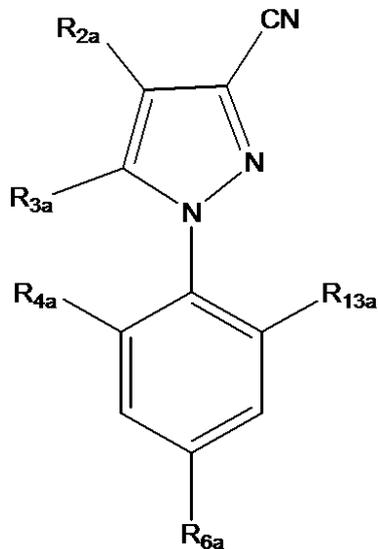
本発明の一態様は、外部寄生虫又は内部寄生虫による動物の外寄生又は侵入を処置又は予防するための安定性又は効力が向上した製剤であって、

下記：

(a)下記式(IA)：

【0029】

【化6】



20

30

(IA)

【0030】

(式中：

R<sub>2a</sub>は-S(O)<sub>m</sub>R<sub>11a</sub>であり；

R<sub>3a</sub>はメチル、エチル又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり；

R<sub>4a</sub>はハロゲンであり；

R<sub>6a</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はハロアルキルであり；

R<sub>13a</sub>はハロゲンであり；

R<sub>11a</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり；かつ

mは0、1又は2である)

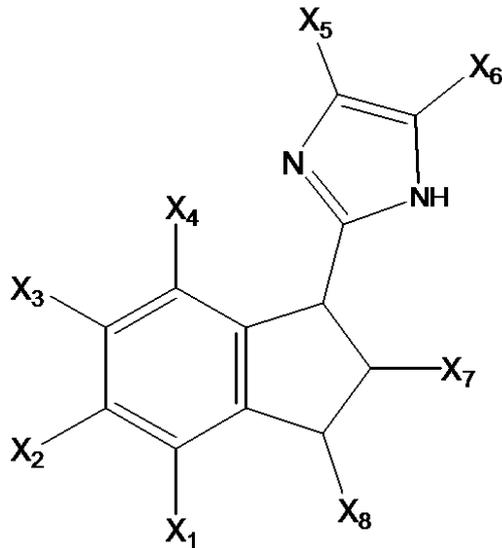
40

の1-アリール-5-アルキル若しくは5-ハロアルキルピラゾール又はその獣医薬的に許容できる塩；

(b)下記一般式(II)：

【0031】

【化7】



(11)

【0032】

(式中

$X_1$  はH、ハロゲン又は $CH_3$ であり；

$X_2$  はHであり；

$X_3$  はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、メトキシ、アミノ、アルケニル、アルキニル又はエチルであり；

$X_4$  はH又は $CH_3$ であり；

$X_5$  はH又は $CH_3$ であり；

$X_6$  はH又は $CH_3$ であり；

$X_7$  はH又は $CH_3$ であり；かつ

$X_8$  はHである)

の少なくとも1種の置換イミダゾール化合物又はその獣医薬的に許容できる塩；

(c) 獣医薬的に許容できる担体；及び

(d) 任意選択的に結晶化抑制剤

を含んでなる製剤を提供する。

【0033】

式(1)の化合物及び該化合物の調製方法は、例えば、米国特許第6,096,329号；第6,395,765号；第6,685,954号；第6,867,229号；EP 0 205 117及びWO 87/03781(全て参照によってその内容全体をここに援用する)に記載されている。

本発明の別の態様は、改善された効力及び/又は安定性を示す1-アリアルピラゾール化合物を含む製剤を提供することである。驚くべきことに、特定の担体中の1-アリアルピラゾール化合物のスポットオン、ポアオン又はスプレーオン製剤は、従来技術の1-アリアルピラゾールの製剤に比べて外部寄生虫又は内部寄生虫に対して向上した安定性及び/又は効力を示すことを発見した。

一実施形態では、医薬的又は獣医薬的に許容できる担体はアセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル(CERAPHYL 230としても知られる)、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンを含めて)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、アミド(ジメチルホルムアミド及びジメチルアセトアミドを含めて)、又はその任意の組合せを含む。

10

20

30

40

50

本発明の一実施形態では、製剤の医薬的又は獣医薬的に許容できる担体として $C_1$ - $C_{10}$ アルコール又はそのエステル(酢酸エチル、酢酸ブチル等の酢酸エステルを含めて)、 $C_{10}$ - $C_{18}$ 飽和脂肪酸又はそのエステル、 $C_{10}$ - $C_{18}$ 不飽和脂肪酸又はそのエステル、脂肪族二塩基酸のモノエステル又はジエステル、グリセロールモノエステル(例えばモノグリセリド)、グリセロールジエステル(例えばジグリセリド)、グリセロールトリエステル(例えばトリグリセリド、例えばトリアセチン等)、グリコール、グリコールエーテル、グリコールエステル又はグリコールカルボナート、種々グレードのポリエチレングリコール(PEG)又はそのモノエーテル、ジエーテル、モノエステル若しくはジエステル(例えばジエチレングリコールモノエチルエーテル)、又はその混合物が挙げられる。

本発明の別の実施形態では、担体としてアジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンを含めて)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、オレイン酸、又はこれらの溶媒の少なくとも2種の混合物が挙げられる。

本発明のさらに別の実施形態では、担体としてトリアセチン又はジエチレングリコールモノエチルエーテルが挙げられる。

#### 【0034】

本発明のさらなる態様は、ノミ、マダニ、コダニ、蚊、ハエ及びシラミ等の外部寄生虫に対する効力が向上した製剤を提供することである。本発明は、動物及びヒトの消化管の内部寄生虫、条虫、線虫、例えばフィラリア、及び回虫等に対しても有効であり得る。

本発明の別の実施形態では、医薬的又は獣医薬的に許容できる担体は、製剤技術分野で一般的に用いられる有機溶媒である。これらの有機溶媒は、例えば、Remington Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> Edition (1986)で見つけられる。これらの溶媒として、例えば、アセトン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン又はジエチレングリコールモノエチルエーテル(TRANSCUTOL)、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル(CERAPHYL 230)、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンを含めて)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、 $C_1$ - $C_{10}$ アルコールの酢酸エステル、 $C_{10}$ - $C_{18}$ 不飽和脂肪酸又はそのエステル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、又はその任意の組合せが挙げられる。これらの溶媒を、所望の相の性質に応じて種々の賦形剤、例えば $C_8$ - $C_{10}$ カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(ESTASAN又はMIGLYOL 812)、オレイン酸又はプロピレングリコール等で補充することができる。

本明細書では、1-アリール-5-アルキル又は5-ハロアルキルピラゾール化合物が外部寄生虫に対して非常に有効であり、外部寄生虫に対して少なくとも30日、少なくとも40日又は少なくとも60日間持続性保護を可能にすることを提示する。従って、式(IA)の1-アリール-5-アルキル又は5-ハロアルキルピラゾール化合物は極めて有用であり、他の殺虫性化合物に対して実質的な優位性を提供する。さらに、式(IA)の1-アリール-5-アルキル又は5-ハロアルキルピラゾール化合物は、他の殺虫剤より迅速に動物から寄生虫、特にノミ及びマダニを根絶できることを発見した。

式(1)の化合物及び該化合物の調製方法は、例えば、米国特許第6,096,329号；第6,395,765号；第6,685,954号；第6,867,229号；EP 0 205 117及びWO 87/03781(全て参照によってその内容全体をここに援用する)に記載されている。

本発明の一態様は、改善された効力又は安定性を示す1-アリールピラゾール化合物を含む製剤を提供することである。驚くべきことに、特定の担体中の1-アリールピラゾール化合物のスポットオン、ポアオン又はスプレーオン製剤は、従来技術の1-アリールピラゾールの製剤に比べて外部寄生虫又は内部寄生虫に対して向上した安定性及び/又は効力を示すことを発見した。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 5 】

一実施形態では、医薬的又は獣医薬的に許容できる担体は、アセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル(CERAPHYL 230としても知られる)、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンを含めて)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、アミド(ジメチルホルムアミド及びジメチルアセトアミドを含めて)、又はその任意の組合せを含む。

10

本発明の一実施形態では、製剤の医薬的又は獣医薬的に許容できる担体として $C_1$ - $C_{10}$ アルコール又はそのエステル(酢酸エチル、酢酸ブチル等の酢酸エステルを含めて)、 $C_{10}$ - $C_{18}$ 飽和脂肪酸又はそのエステル、 $C_{10}$ - $C_{18}$ 不飽和脂肪酸又はそのエステル、脂肪族二塩基酸のモノエステル又はジエステル、グリセロールモノエステル(例えばモノグリセリド)、グリセロールジエステル(例えばジグリセリド)、グリセロールトリエステル(例えばトリグリセリド、例えばトリアセチン等)、グリコール、グリコールエーテル、グリコールエステル又はグリコールカルボナート、種々グレードのポリエチレングリコール(PEG)又はそのモノエーテル、ジエーテル、モノエステル若しくはジエステル(例えばジエチレングリコールモノエチルエーテル)、又はその混合物が挙げられる。

20

本発明の別の実施形態では、担体としてアジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンを含めて)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、オレイン酸、又はこれらの溶媒の少なくとも2種の混合物が挙げられる。

本発明のさらに別の実施形態では、担体としてトリアセチン又はジエチレングリコールモノエチルエーテルが挙げられる。

## 【 0 0 3 6 】

本発明のさらなる態様は、ノミ、マダニ、コダニ、蚊、ハエ及びシラミ等の外部寄生虫に対する効力が向上した製剤を提供することである。本発明は、動物及びヒトの消化管の内部寄生虫、糸虫、線虫、例えばフィラリア、及び回虫等に対しても有効であり得る。

30

本発明の別の実施形態では、医薬的又は獣医薬的に許容できる担体は、製剤技術分野で一般的に用いられる有機溶媒である。これらの有機溶媒は、例えば、Remington Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> Edition (1986)で見つけられる。これらの溶媒として、例えば、アセトン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン又はジエチレングリコールモノエチルエーテル(TRANSCUTOL)、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル(CERAPHYL 230)、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンを含めて)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、 $C_1$ - $C_{10}$ アルコールの酢酸エステル、 $C_{10}$ - $C_{18}$ 不飽和脂肪酸又はそのエステル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、又はその任意の組合せが挙げられる。これらの溶媒を、所望の相の性質に応じて種々の賦形剤、例えば $C_8$ - $C_{10}$ カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(ESTASAN又はMIGLYOL 812)、オレイン酸又はプロピレングリコール等で補充することができる。

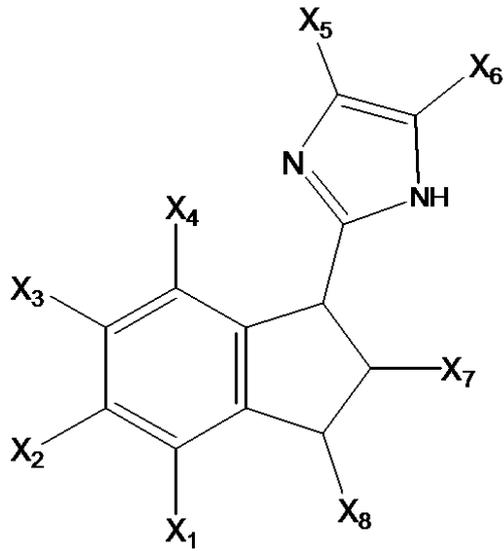
40

本発明の別の態様は、向上した安定性を示す、式(II)又は式(III)の1種以上の置換イミダゾール化合物を含む組成物を提供する。本発明の置換イミダゾール化合物の例は以下のとおりである。

## 【 0 0 3 7 】

50

【化 8】



10

(II)

【 0 0 3 8 】

表1. 式(II)の化合物例

化合物No.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>
1	H	H	H	H	H	H	H	H
2	H	H	H	H	H	H	H	H
3	H	H	F	H	H	H	H	H
4	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
5	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
6	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
7	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
8	Cl	H	H	H	H	H	H	H
9	H	H	H	H	H	H	H	H
10	H	H	Cl	H	H	H	H	H
11	H	H	Cl	H	H	H	H	H
12	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
13	H	H	H	H	H	H	H	H
14	H	H	H	H	H	H	H	H
15	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H

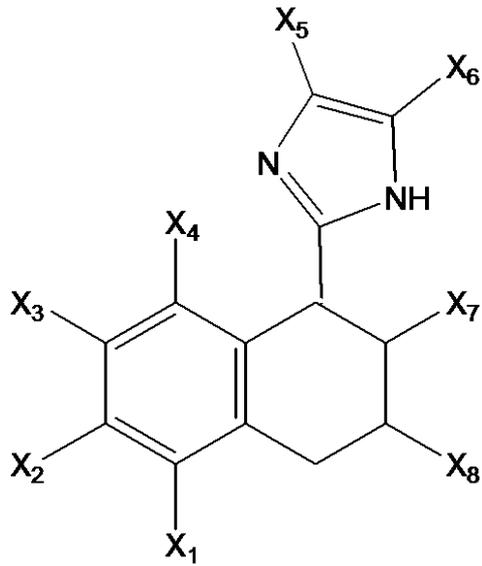
20

30

40

16	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	
17	H	H	H	H	H	H	H	H	
18	H	H	H	H	H	H	H	H	
19	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
20	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
21	H	H	I	H	H	H	H	H	10
22	H	H	Cl	H	H	H	H	H	
23	Cl	H	H	H	H	H	H	H	
24	H	H	OCHF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
25	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
26	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	
27	H	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	20
28	H	H	CH=CHCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
29	H	H	C≡CH	H	H	H	H	H	
30	H	H	C≡CCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
31	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	
32	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	
33	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	30
34	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	
35	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	
36	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
37	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
38	H	H	F	H	H	H	H	H	
39	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	40
40	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
41	H	H	H	H	H	H	H	H	

【化9】



10

(III)

【0040】

表2：式(III)の化合物例

化合物No.	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	X <sub>5</sub>	X <sub>6</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>8</sub>
1	H	H	H	H	H	H	H	H
2	H	H	H	H	H	H	H	H
3	H	H	F	H	H	H	H	H
4	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
5	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
6	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
7	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
8	Cl	H	H	H	H	H	H	H
9	H	H	H	H	H	H	H	H
10	H	H	Cl	H	H	H	H	H
11	H	H	Cl	H	H	H	H	H
12	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
13	H	H	H	H	H	H	H	H
14	H	H	H	H	H	H	H	H
15	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H

20

30

40

16	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	
17	H	H	H	H	H	H	H	H	
18	H	H	H	H	H	H	H	H	
19	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
20	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
21	H	H	I	H	H	H	H	H	10
22	H	H	Cl	H	H	H	H	H	
23	Cl	H	H	H	H	H	H	H	
24	H	H	OCHF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
25	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
26	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	
27	H	H	CH=CH <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	20
28	H	H	CH=CHCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
29	H	H	C≡CH	H	H	H	H	H	
30	H	H	C≡CCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
31	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H	
32	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	
33	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	30
34	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	
35	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	H	H	
36	Cl	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
37	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
38	H	H	F	H	H	H	H	H	
39	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	40
40	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	
41	H	H	H	H	H	H	H	H	

## 【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、本組成物は獣医薬的に有効な量の置換イミダゾールを極性非プロトン性溶媒と共に含む。非プロトン性溶媒及び極性非プロトン性溶媒は技術上周知であり、本発明は、使用し得る置換イミダゾール化合物に十分な溶解性を与える獣医薬的に許容できる非プロトン性又は極性非プロトン性溶媒を含む組成物を提供する。極性非プロ

トン性溶媒としては、カルボン酸エステル、ケトン及びアリアルエーテルが挙げられる。

他の実施形態では、本発明の安定な置換イミダゾール組成物は、獣医薬的に有効な量の1種以上の置換イミダゾール化合物と、約2～約30の比誘電率を有する溶媒とを含む。いくつかの実施形態では、本発明の安定な置換イミダゾール組成物は、約2～約30の比誘電率を有する非プロトン性溶媒を含む。さらに他の実施形態では、安定な置換イミダゾール組成物は、約2～約30の比誘電率を有する極性非プロトン性溶媒を含む。

本発明の他の実施形態では、担体は、約2～約40、2～約20、5～約30、又は10～約30の比誘電率を有する溶媒を含む。約2～約40の比誘電率を有する溶媒は非プロトン性溶媒又は極性非プロトン性溶媒である。

他の実施形態では、担体は、約2～約15又は約3～約10の比誘電率を有する1種以上の溶媒を含む。さらに別の実施形態では、1種以上の溶媒の比誘電率は約3.5～約10である。別の実施形態では、1種以上の溶媒の比誘電率は約4～約6.5である。

本発明の他の実施形態では、担体は、約2～約40、2～約20、5～約30、又は10～約30の比誘電率を有する1種以上の極性非プロトン性溶媒を含む。

他の実施形態では、担体は、約2～約15又は約3～約10の比誘電率を有する1種以上の極性非プロトン性溶媒を含む。さらに別の実施形態では、1種以上の極性非プロトン性溶媒の比誘電率は約3.5～約10である。別の実施形態では、1種以上の極性非プロトン性溶媒の比誘電率は約4～約6.5である。

本発明の他の実施形態では、担体は、約2～約40、2～約20、5～約30、又は10～約30の比誘電率を有する1種以上の極性非プロトン性溶媒を含む。

他の実施形態では、担体は、約2～約15又は約3～約10の比誘電率を有する1種以上の極性非プロトン性溶媒を含む。さらに別の実施形態では、1種以上の極性非プロトン性溶媒の比誘電率は約3.5～約10である。別の実施形態では、1種以上の極性非プロトン性溶媒の比誘電率は約4～約6.5である。

－実施形態では、担体は、約2～約30の比誘電率を有する単一の溶媒を含む。さらに別の実施形態では、担体は、好ましくは非プロトン性又は極性非プロトン性であってよい約2～約30の比誘電率を有する2種以上の溶媒の混合物を含む。

さらに別の実施形態では、担体は、約2～約30の比誘電率を有する溶媒を、約2～約30の比誘電率を持たない1種以上の溶媒と共に含む。

#### 【0042】

上述したように、ホルムアミジン化合物、特にアミトラズは特定の溶媒系内で十分な長期安定性を有し得ないことが分かった。例えば、特定の溶媒系内でアミトラズは、市販の獣医薬品としての使用に十分な有効期間を提供できない。従って、優れた安定性を示す、担体中の置換イミダゾールの組成物が非常に望ましい。

－実施形態では、本発明は、約50 で約2カ月まで安定している、置換イミダゾールを適切な担体と共に含む組成物を提供する。当業者には当然のことながら、本明細書で述べる置換イミダゾールを含む安定組成物は、所定時間にわたって適切な安定性を示す方法により試験したところ、純度又は濃度の初期量に対して指定条件(温度及び相対湿度)で置換イミダゾール化合物の約5%未満の低下を示すであろう。好ましくは、HPLCで標準品に対して経時的に製剤の活性の濃度の変化を測定することによって製剤の安定性を評価する。

別の実施形態では、本発明は、約50 で少なくとも約3カ月間安定している、置換イミダゾールを含む組成物を提供する。さらに他の実施形態では、本発明は、約50 で少なくとも約4カ月間、少なくとも約5カ月間又は少なくとも約6カ月間安定している、置換イミダゾールを含む組成物を提供する。

別の実施形態では、本発明は、約40 及び約75%の相対湿度(RH)で少なくとも3カ月間安定している、置換イミダゾール化合物を含む組成物を提供する。さらに別の実施形態では、置換イミダゾール化合物を含む組成物は、約40 及び約75%のRHで少なくとも6カ月間安定している。さらに別の実施形態では、置換イミダゾールを含む組成物は、約40 及び約75%のRHで少なくとも9カ月間安定している。

別の実施形態では、本発明は、約25 及び約60%のRHで少なくとも約12カ月間安定して

10

20

30

40

50

いる、置換イミダゾールを含む組成物を提供する。他の実施形態では、本発明は、約25及び約60%のRHで少なくとも約18カ月、約24カ月又は約36カ月間安定している、置換イミダゾールを含む組成物を提供する。

いくつかの実施形態では、本発明は、置換イミダゾールを、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等を含めた1種以上のアミド；ジメチルスルホキシド等を含めた1種以上のスルホキシド；及びその組合せと共に含む安定組成物を提供する。

一実施形態では、溶媒には、アルコキシベンゼン化合物を含めたアリアルエーテル；安息香酸エステル等の脂肪族及び芳香族カルボン酸を含めたカルボン酸エステル、及び複数のカルボン酸基を有する化合物；脂肪族ケトン、飽和脂肪族ケトン、環状ケトン、又はその混合物が含まれる。

10

別の実施形態では、溶媒には、 $C_1$ - $C_{10}$ カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、安息香酸 $C_1$ - $C_4$ アルキルエステル、 $C_1$ - $C_6$ 飽和脂肪族ケトン、及びその混合物が含まれる。

カルボン酸エステルの例として、限定するものではないが、アルカン酸の $C_1$ - $C_{20}$ アルキルエステルが挙げられる。一実施形態では、溶媒には $C_1$ - $C_{12}$ アルカン酸の $C_1$ - $C_{20}$ アルキルエステルが含まれる。他の実施形態では、溶媒には $C_1$ - $C_{12}$ アルカン酸の $C_1$ - $C_{12}$ アルキルエステル、 $C_1$ - $C_{10}$ アルカン酸の $C_1$ - $C_{12}$ アルキルエステル、 $C_1$ - $C_8$ アルカン酸の $C_1$ - $C_{12}$ アルキルエステル、 $C_1$ - $C_6$ アルカン酸の $C_1$ - $C_{12}$ アルキルエステル又は $C_1$ - $C_4$ アルカン酸の $C_1$ - $C_{12}$ アルキルエステルが含まれる。種々の実施形態では、溶媒にはギ酸、酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、ペンタン酸、イソブタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸等の $C_1$ - $C_{12}$ アルキルエステルが含まれる。

20

#### 【0043】

本発明により、アルキルカルボン酸のフェニル及びベンジルエステルも包含される。他のカルボン酸エステルとしては、限定するものではないが、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、クエン酸等のジカルボン酸及びトリカルボン酸の $C_1$ - $C_{20}$ アルキルエステルが挙げられる。

芳香族カルボン酸エステルをも企図され、芳香族カルボン酸の $C_1$ - $C_{20}$ アルキルエステルのみならず芳香族カルボン酸のベンジルエステルが含まれる。芳香族カルボン酸の非限定例として、限定するものではないが、安息香酸、フェニル酢酸、サリチル酸、マンデル酸、フタル酸、ケイ皮酸等が挙げられる。

30

獣医薬剤の溶媒として使用し得る脂肪族ケトンは技術上周知であり、限定するものではないが、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、メチルイソプロピルケトン、2-ブタノン、2-ペンタノン、3-ペンタノン、2-ヘキサノン、3-ヘキサノン等が挙げられる。

使用し得るアルキルエーテルとしては、限定するものではないが、 $C_1$ - $C_{12}$ アルキル-アリアルエーテル、例えばアニソール及びアニソールの誘導体、エチルフェニルエーテル(フェネトール)、プロピルフェニルエーテル、ブチルフェニルエーテル等が挙げられる。

本発明のさらに別の実施形態では、置換イミダゾール組成物の溶媒には、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシベンゼン、 $C_1$ - $C_{10}$ カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、 $C_1$ - $C_6$ 飽和脂肪族ケトン、安息香酸 $C_1$ - $C_4$ エステル又はその混合物が含まれる。

40

他の実施形態では、溶媒にはメトキシベンゼン(4.33)、酢酸ブチル(5.0)、酢酸ベンジル(5.0)、メチルイソブチルケトン(13.1)、安息香酸エチル(6.02)、安息香酸ベンジル(4.8)、酢酸オクチル又はその混合物が含まれる。なお、括弧内に比誘電率を示してある。

一実施形態では、溶媒は酢酸ブチルとアニソールの混合物又は酢酸ブチルとメチルイソブチルケトンの混合物である。

本発明の別の実施形態では、溶媒は酢酸オクチルである。別の実施形態では、担体は酢酸オクチルと別の非プロトン性溶媒又は約2～約30の比誘電率を有する溶媒との混合物を含む。一実施形態では、溶媒は、約2～約30の比誘電率を有する極性非プロトン性溶媒で

50

あろう。さらに別の実施形態では、担体は酢酸オクチルと酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン又はアニソールの1種以上との混合物を含む。

本発明の一実施形態では、室温での溶媒中の置換イミダゾールの[質量/体積]%溶解度は約20%～約50%である。別の実施形態では、室温での置換イミダゾールの[質量/体積]%溶解度は約24%～約46%である。さらに他の実施形態では、室温での溶媒中の置換イミダゾールの[質量/体積]%溶解度は約10%～約60%、約20%～約60%、又は約10%～約50%である。

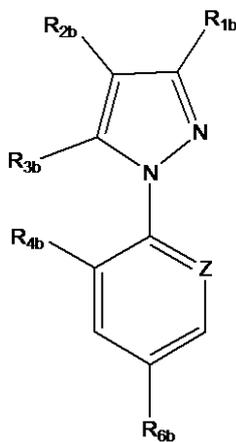
本発明のさらに別の態様は、動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防用組成物であって、少なくとも1種(すなわち1種以上)の1-アリールピラゾール化合物と、少なくとも1種の置換イミダゾール化合物とを、1種以上の医薬的又は獣医薬的に許容できる担体及び任意選択的に結晶化抑制剤と共に含み、1-アリールピラゾールと置換イミダゾール化合物が同一の担体中に存在する、組成物を提供する。

本発明の一実施形態では、組成物は下記：

(a)下記式(1B)：

【0044】

【化10】



(1B)

【0045】

(式中：

$R_{1b}$  はアルキル、CN又はハロゲンであり；

$R_{2b}$  は $S(O)_n R_{14b}$ 又は4,5-ジシアノイミダゾール-2-イル又はハロアルキルであり；

$R_{14b}$  はアルキル又はハロアルキルであり；

$R_{3b}$  は水素、ハロゲン、 $-NR_{7b}R_{8b}$ 、 $-S(O)_m R_{9b}$ 、 $-C(O)R_{9b}$ 、 $-C(O)OR_{9b}$ 、アルキル、ハロアルキル、 $-OR_{10b}$ 又は $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$ であり；

$R_{6b}$  はハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $S(O)_q CF_3$ 又は $SF_5$ 基であり；

$R_{7b}$ 及び $R_{8b}$ は独立に水素、アルキル、ハロアルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $S(O)_r CF_3$ 、アシル又はアルコシカルボニルを表し；或いは

$R_{7b}$ と $R_{8b}$ と一緒に二価アルキレン基(任意に1又は2個の二価ヘテロ原子で中断されていてもよい)を形成してもよく；

$R_{9b}$  はアルキル又はハロアルキルであり；

$R_{10b}$  は水素、アルキル又はハロアルキルであり；

$R_{11b}$  は水素又はアルキル基であり；

$R_{12b}$  は、任意に置換されていてもよいアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアリール基であり；

$R_{4b}$ 及び $R_{13b}$ は互いに独立に、水素、ハロゲン、CN又は $NO_2$ を表し；

m、n、q及びrは互いに独立に、0、1又は2に等しい整数を表し；

Zは三価の窒素原子又は $C-R_{13b}$ 基(炭素原子の他の3つの原子価は芳香環の一部を形成する)を表す)

の少なくとも1種の1-アリールピラゾール化合物；及び

10

20

30

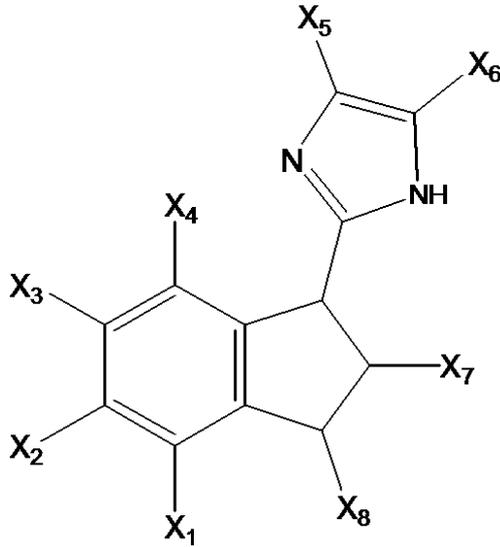
40

50

(b) 下記一般式(II) :

【 0 0 4 6 】

【 化 1 1 】



(II)

【 0 0 4 7 】

( 式中

$X_1$  はH、ハロゲン又は $CH_3$ であり ;

$X_2$  はHであり ;

$X_3$  はH、 $CH_3$ 、ハロゲン、メトキシ、アミノ、アルケニル、アルキニル又はエチルであり ;

$X_4$  はH又は $CH_3$ であり ;

$X_5$  はH又は $CH_3$ であり ;

$X_6$  はH又は $CH_3$ であり ;

$X_7$  はH又は $CH_3$ であり ; かつ

$X_8$  はHである )

の少なくとも1種の置換イミダゾール化合物又はその獣医薬的に許容できる塩 ;

(c) 1種以上の獣医薬的に許容できる担体 ; 及び

(d) 任意選択的に、少なくとも1種の結晶化抑制剤を含む。

【 0 0 4 8 】

本発明の別の実施形態では、上式(II)の化合物と併用する1-アリアルピラゾールは、式中

$R_{1b}$  がメチル、CN又はハロゲンであり ;

$R_{14b}$  が $C_1$ - $C_6$ -アルキル又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキルであり ;

$R_{3b}$  が水素、ハロゲン、 $-NR_{7b}R_{8b}$ 、 $-S(O)_mR_{9b}$ 、 $-C(O)R_{9b}$ 、 $-C(O)OR_{9b}$ 、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_1$ - $C_6$ ハロアルキル、 $-OR_{10b}$ 又は $-N=C(R_{11b})(R_{12b})$ であり ;

$R_{7b}$  及び $R_{8b}$  が独立に水素、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、 $-C(O)C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $-S(O)_rCF_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ -アシル又は $C_1$ - $C_6$ -アルコキシカルボニル基を表し ; 或いは $R_{7b}$  と $R_{8b}$  が一緒に二価アルキレン基 (酸素又は硫黄から成る群より選択される1又は2個の二価ヘテロ原子で中断されていてもよい) を形成してもよく ;

$R_{9b}$  が $C_1$ - $C_6$ -アルキル又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル基であり ;

$R_{10b}$  が $C_1$ - $C_6$ -アルキル又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル基又は水素原子であり ;

$R_{11b}$  が $C_1$ - $C_6$ -アルキル基又は水素原子であり ;

$R_{12b}$  が任意に置換されていてもよいフェニル又は任意に置換されていてもよいヘテロアリアル基であり (ここで、置換基はハロゲン、 $-OH$ 、 $O$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $-S$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル、シアノ及び $C_1$ - $C_6$ -アルキルから成る群より選択される) ;

10

20

30

40

50

$R_{6b}$ がハロゲン、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルコキシ、 $S(O)_qCF_3$ 又は $SF_5$ 基であり；かつ

Zが $C-R_{13b}$ 基である、

式(1B)の化合物である。

【0049】

本発明の別の実施形態では、上式(11)の化合物と併用する1-アリアルピラゾールは、  
式中

$R_{1b}$ がメチル、CN又はハロゲンであり；

$R_{2b}$ が $S(O)_nR_{14b}$ であり；

$R_{14b}$ が $C_1-C_6$ -アルキル又は $C_1-C_6$ -ハロアルキルであり；

$R_{3b}$ が $-NR_{7b}R_{8b}$ であり；

$R_{7b}$ 及び $R_{8b}$ が独立に水素、 $C_1-C_6$ -アルキル、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、 $-C(O)C_1-C_6$ -アルキル、 $-S(O)_rCF_3$ 、 $C_1-C_6$ -アシル又は $C_1-C_6$ -アルコキシカルボニル基を表し；

$R_{6b}$ がハロゲン、 $C_1-C_6$ -ハロアルキル、又は $C_1-C_6$ -ハロアルコキシであり；

m、n、q及びrは互いに独立に、0又は1に等しい整数を表し；かつ

Zが $C-R_{13b}$ 基である、

式(1B)の化合物である。

本発明のさらに別の実施形態では、上式(11)の化合物と併用する1-アリアルピラゾールは、

式中

$R_{1b}$ がCNであり；

$R_{2b}$ が $S(O)_nR_{14b}$ であり；

$R_{14b}$ が $CF_3$ であり；

$R_{3b}$ が $NR_{7b}R_{8b}$ であり；

$R_{7b}$ 及び $R_{8b}$ が水素であり

$R_{4b}$ 及び $R_{13b}$ がそれぞれClであり；

$R_{6b}$ が $CF_3$ である、

式(1B)の化合物である。

(この化合物はフィプロニル又は1-[2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル]-3-シアノ-4-トリフルオロメチルスルフィニル-5-アミノピラゾールとしても知られる)。

【0050】

本発明の別の実施形態では、製剤は、上述したように少なくとも1種の置換イミダゾール化合物と、式(1)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾールと、1種以上の医薬的に許容できる担体と、任意選択的に1種以上の結晶化抑制剤とを含む。

本発明の別の実施形態では、製剤は、上記式(11)の少なくとも1種の置換イミダゾール化合物と、上記式(1)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾール化合物と、1種以上の医薬的に許容できる担体と、任意選択的に1種以上の結晶化抑制剤とを含む。

本発明の別の実施形態では、製剤は、上記式(11)の化合物と、式(1) (式中、 $R_1$ はシアノ、 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_9R_{10}$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 、 $-C(=NNH_2)$ 、又は $-C(S)NH_2$ である)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾール化合物との組み合わせを含む。

本製剤の別の実施形態では、式(1)の1-アリアルピラゾールは、 $R_3$ がアルキル又はハロアルキルであることを条件とする。

本発明の一実施形態では、製剤は、上記式(11)の化合物と、式(1) (式中：

$R_1$ はシアノ、 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_9R_{10}$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 、 $-C(=NNH_2)$ 、又は $-C(S)NH_2$ であり；かつ

$R^2$ は $-SCN$ 、4,5-ジシアノイミダゾール-2-イル、又は $-S(O)_mR_{11}$ である)の1-アリアルピラゾールとの組み合わせを含む。

本製剤の別の実施形態では、上式(11)の化合物と、式(1) (式中：

$R_1$ はシアノ、 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_9R_{10}$ 、 $-C(=NOH)NH_2$ 、 $-C(=NNH_2)$ 、又は $-C(S)NH_2$ であり；

10

20

30

40

50

R<sub>2</sub>は-SCN、4,5-ジシアノイミダゾール-2-イル、又は-S(O)<sub>m</sub>R<sub>11</sub>であり；かつ  
R<sub>3</sub>はアルキル又はハロアルキルである)の1-アリアルピラゾールとを組み合わせる。

本発明のさらに別の実施形態では、上式(II)の化合物を、式(I) (式中：

R<sub>1</sub>はシアノであり；

R<sub>2</sub>は-SCN、4,5-ジシアノイミダゾール-2-イル、又は-S(O)<sub>m</sub>R<sub>11</sub>であり；

R<sub>3</sub>はアルキル又はハロアルキルであり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>7</sub>は独立に水素、又はハロゲンであり；かつ

ZはC-R<sub>13</sub>である)の1-アリアルピラゾールと組み合わせる。

本発明の別の実施形態では、製剤は、上式(II)の化合物と、式(I) (式中：

R<sub>1</sub>はシアノであり；

R<sub>2</sub>は-SCN、4,5-ジシアノイミダゾール-2-イル、又は-S(O)<sub>m</sub>R<sub>11</sub>であり；

R<sub>3</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり；

R<sub>6</sub>はハロゲン、ハロアルキル又はSF<sub>5</sub>であり；かつ

ZはC-R<sub>13</sub>である)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾールとの組み合わせを含む。

本発明の一実施形態では、製剤は、上式(II)の化合物と、式(I) (式中：

R<sub>1</sub>はシアノであり；

R<sub>2</sub>は-S(O)<sub>m</sub>R<sub>11</sub>であり；

R<sub>3</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、又はNR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>であり；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>7</sub>は独立に水素、又はハロゲンであり；

R<sub>6</sub>はハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、又はSF<sub>5</sub>であり；

ZはC-R<sub>13</sub>であり；かつ

R<sub>13</sub>はハロゲン又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルである)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾールとの組み合わせを含む。

本発明の別の実施形態では、製剤は、上式(II)の化合物と、式(I) (式中：

R<sub>1</sub>はシアノであり；

R<sub>2</sub>は-S(O)<sub>m</sub>R<sub>11</sub>であり；

R<sub>3</sub>はメチル、エチル、プロピル、又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり；

R<sub>4</sub>はハロゲンであり；

R<sub>5</sub>及びR<sub>7</sub>は水素であり；

R<sub>6</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり；

ZはC-R<sub>13</sub>であり；

R<sub>11</sub>は-CF<sub>3</sub>、-CClF<sub>2</sub>、又はCFCl<sub>2</sub>であり；かつ

R<sub>13</sub>はハロゲンである)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾールとの組み合わせを含む。

本発明のさらに別の実施形態では、製剤は、上式(II)の化合物と、式(I) (式中：

R<sub>1</sub>はシアノであり；

R<sub>2</sub>は-S(O)<sub>m</sub>R<sub>11</sub>であり；

R<sub>3</sub>はメチル又はエチルであり；

R<sub>4</sub>はクロロ又はフルオロであり；

R<sub>5</sub>及びR<sub>7</sub>は水素であり；

R<sub>6</sub>は-CF<sub>3</sub>であり；

ZはC-R<sub>13</sub>であり；

R<sub>11</sub>は-CFCl<sub>2</sub>であり；かつ

R<sub>13</sub>はクロロ又はフルオロである)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾールとの組み合わせを含む。

#### 【0051】

本発明の別の実施形態では、少なくとも1種の1-アリアルピラゾール及び少なくとも1種の置換イミダゾール化合物を含む製剤は、上記式(IA)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾール、又はその塩と、医薬的又は獣医薬的に許容できる担体と、任意選択的に少なくとも1種の結晶化抑制剤とを含む。

本発明の別の実施形態では、製剤は上記式(II)の少なくとも1種の置換イミダゾール及

10

20

30

40

50

び上記式(IA)の少なくとも1種の1-アリーール-ピラゾール化合物、又はその塩と、医薬的又は獣医薬的に許容できる担体と、任意選択的に少なくとも1種の結晶化抑制剤とを含む。

本発明の別の実施形態では、製剤は、上式(II)の化合物と、式(IA) (式中：

$R_{2a}$  は  $-S(O)_m R_{11a}$  であり；

$R_{3a}$  はメチル、又はエチルであり；

$R_{4a}$  はハロゲンであり；

$R_{6a}$  は  $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり；

$R_{13a}$  はハロゲンであり；

$R_{11a}$  は  $-CF_3$ 、 $-CClF_2$ 、又は  $-CFCl_2$  であり；かつ

$m$  は 0、1 又は 2 である ) の少なくとも1種の1-アリーール-5-アルキルピラゾール化合物との組み合わせを含む。 10

本発明の別の実施形態では、製剤は、上式(II)の化合物と式(IA) (式中：

$R_{2a}$  は  $-S(O)_m R_{11a}$  であり；

$R_{3a}$  はメチル、又はエチルであり；

$R_{4a}$  はハロゲンであり；

$R_{6a}$  は  $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり；

$R_{13a}$  はハロゲンであり；

$R_{11a}$  は  $-CF_3$ 、 $-CClF_2$ 、又は  $-CFCl_2$  であり；かつ

$m$  は 0、1 又は 2 である ) の少なくとも1種の1-アリーール-5-アルキルピラゾール化合物との組み合わせを含む。 20

本発明のさらに別の実施形態では、式(IA)の化合物は、式中：

$R_{2a}$  は  $-S(O)_m R_{11a}$  であり；

$R_{3a}$  はメチルであり；

$R_{4a}$  は  $-Cl$  であり；

$R_{6a}$  は  $-CF_3$  であり；

$R_{13a}$  は  $-F$  であり；

$R_{11a}$  は  $-CFCl_2$  であり；かつ

$m$  は 0、1 又は 2 である、化合物である。

#### 【 0 0 5 2 】

本発明のさらに別の実施形態では、製剤中の置換イミダゾール化合物は、式中 30

$X_1$  が H、ハロゲン又は  $CH_3$  であり；

$X_2$  が H であり；

$X_3$  が H、 $CH_3$ 、ハロゲン、メトキシ、アミノ、アルケニル、アルキニル又はエチルであり；

$X_4$  が H 又は  $CH_3$  であり；

$X_5$  が H 又は  $CH_3$  であり；

$X_6$  が H 又は  $CH_3$  であり；

$X_7$  が H 又は  $CH_3$  であり；かつ

$X_8$  が H である、

式(II)の化合物である。

別の実施形態では、製剤中の置換イミダゾール化合物は、式中 40

$X_1$  が H 又は  $CH_3$  であり；

$X_2$  が H であり；

$X_3$  が H、 $CH_3$ 、ハロゲン又はメトキシであり；

$X_4$  が H であり；

$X_5$  が H であり；

$X_6$  が H であり；

$X_7$  が H であり；かつ

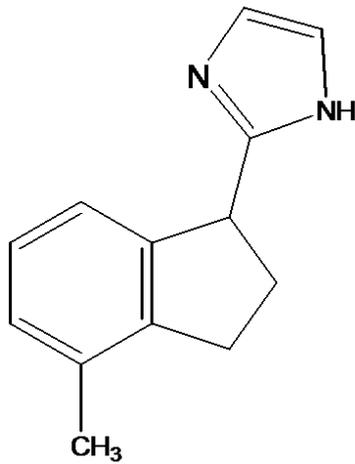
$X_8$  が H である、

式(II)の化合物である。

本発明の別の実施形態では、製剤中の置換イミダゾール化合物は、下記化合物である。 50

【 0 0 5 3 】

【 化 1 2 】



10

1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)

【 0 0 5 4 】

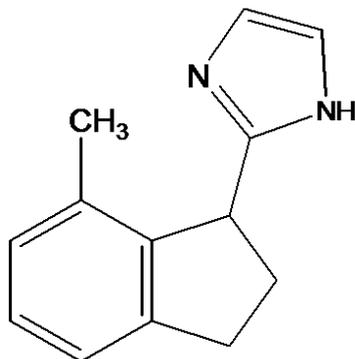
本発明の一実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物はフィプロニルであり、置換イミダゾール化合物は1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)である。

20

本発明のさらに別の実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物はフィプロニルであり、置換イミダゾール化合物は以下のとおりである。

【 0 0 5 5 】

【 化 1 3 】



30

1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)

【 0 0 5 6 】

化合物(IA)及び(IB)について置換基の可能性に関して上記詳細を考慮に入れて、本発明のさらに別の態様は、寄生虫の処置及び予防が必要な動物の処置及び予防用組成物であって、下記：

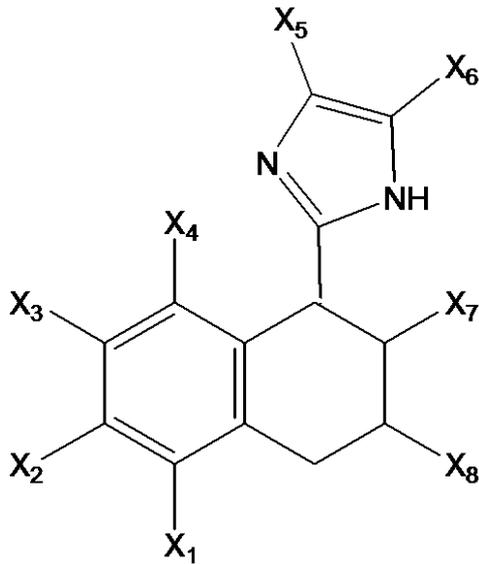
(a)上記式(IA)又は(IB)の少なくとも1種の1-アリアル-5-アルキルピラゾール化合物；

40

(b)下記式(III)：

【 0 0 5 7 】

## 【化14】



(III)

## 【0058】

( $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 及び $X_8$ は上表2の記載どおりである)  
 の少なくとも1種の置換イミダゾール化合物；

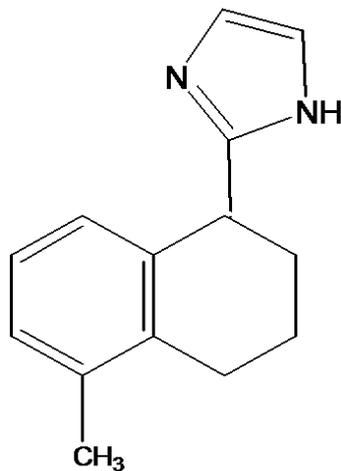
(c) 獣医薬的に許容できる担体；及び

(d) 任意選択的に1種以上の結晶化抑制剤  
 を含んでなる組成物を提供する。

別の態様では、本発明の一実施形態は、少なくとも1種の1-アリール-5-アルキルピラゾール化合物(例えば、フィプロニル)を、以下のとおりの式(III)の化合物：

## 【0059】

## 【化15】



2-(5,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール

## 【0060】

と、獣医薬的に許容できる担体及び任意選択的に1種以上の結晶化抑制剤とを組み合わせる。

化合物の製造方法：

式(IA)及び(IB)の化合物の製造方法は知られており、1-アリールピラゾール化合物に関して上記で引用した文献で見つけられる。置換イミダゾール化合物(II)については下記手順を使用した。

1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)については下記合成経路を利用した。

10

20

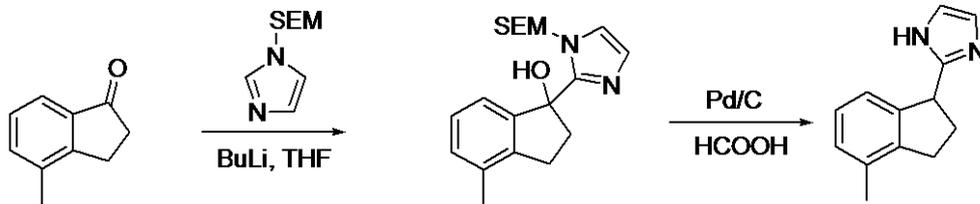
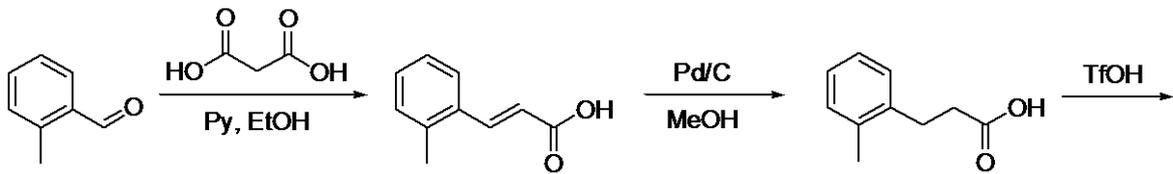
30

40

50

【 0 0 6 1 】

【 化 1 6 】



【 0 0 6 2 】

簡潔には、250mLの丸底フラスコに、エタノール(80mL)中の2-メチルベンズアルデヒド(8g, 66.58mmol, 1.00当量)の溶液、マロン酸(7.6g, 73.03mmol, 1.10当量)、ピリジン(5mL)を入れた。結果として生じた溶液を48時間加熱して還流させ、室温に冷ました。生じた結晶塊をろ過で集めてエタノールで洗浄した。これは白色固体として6g(55%)の(E)-3-o-トリルアクリル酸をもたらした。次に250mLの丸底フラスコにメタノール(80mL)中の(E)-3-o-トリルアクリル酸(12g, 73.99mmol, 1.00当量)の溶液、パラジウム炭素(2g, 10%)を入れた。この溶液中で水素を泡立たせ、結果として生じた溶液を室温で一晩攪拌した。ろ過して固体を取り除き、残渣を真空下で濃縮した。これは無色油として12g(98%)の3-o-トリルプロパン酸をもたらした。次に、TfOH(70mL)中の3-o-トリルプロパン酸(12g, 73.08mmol, 1.00当量)の溶液を250mLの丸底フラスコに入れた。結果として生じた溶液を室温で一晩攪拌した。次に、氷水を加えてDCMで抽出した。混ぜ合わせた有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過及び濃縮後、残渣をシリカゲルカラム(EA/PE=1/100 1/50)にかけた。これは白色固体として10.6g(98%)の4-メチル-2,3-ジヒドロインデン-1-オンをもたらした。次に、1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール(270mg, 1.36mmol, 1.00当量)のテトラヒドロフラン(15mL)中の溶液を100mLの3つ口丸底フラスコに入れた。次にこれにn-BuLi(0.55mL, 2.5M)をN<sub>2</sub>下で滴加し、-70℃で1時間攪拌した。これにテトラヒドロフラン(5mL)中の4-メチル-2,3-ジヒドロインデン-1-オン(200mg, 1.37mmol, 1.00当量)を滴加した。反応混合物を1時間かけて室温に戻し、混合物を室温で一晩攪拌し続けた。次に水を加えてEAで抽出した。混ぜ合わせた有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過及び濃縮後、残渣をMPLCで精製した。これは無色油として250mg(53%)の4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールをもたらした。最後に、HCOOH(10mL)中の4-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール(100mg, 0.29mmol, 1.00当量)の溶液、パラジウム炭素(10mg)を100mLの丸底フラスコに入れた。結果として生じた溶液を加熱して一晩還流させた。炭酸水素ナトリウム水溶液でpH値を8に調整してEAで抽出した。混ぜ合わせた有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過及び濃縮後、残渣をMPLCで精製した。これは白色固体として40mg(67%)の2-(4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-1H-イミダゾールをもたらした。LCMS(m/e) 199 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。

出発物質として2-メチルベンズアルデヒドの代わりに3-メチルベンズアルデヒドを使用することを除き、同じ合成経路を1H-イミダゾール, 2-(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)に用いた。

10

20

30

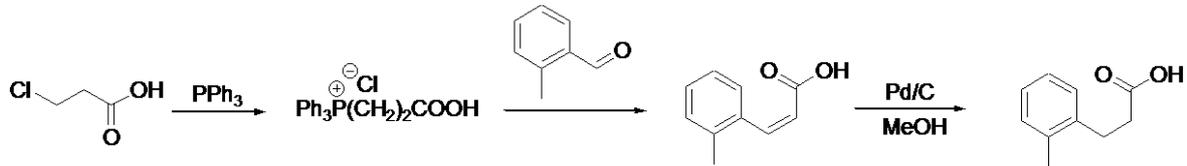
40

50

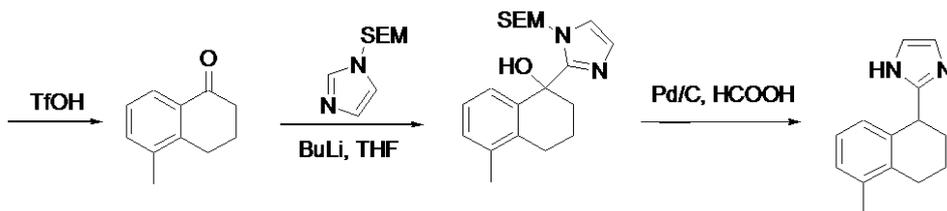
置換イミダゾール化合物(III)については下記合成経路を用いた。

【0063】

【化17】



10



20

【0064】

簡潔には、乾燥THF/DMSOの1:1混合物(100mL)中の2,3-ジメチルベンズアルデヒド(4g, 29.81mmol, 1.00当量)と(2-カルボキシエチル)トリフェニルホスファニウムクロリド(12.2g, 32.90mmol, 1.10当量)の溶液に水素化ナトリウム(2.2g, 64.17mmol, 2.10当量, 70%)を0 で添加した。結果として生じた溶液を室温で一晩攪拌した。水を加え、濃HCl水溶液で水層を酸性にしてpHを1~2にし、酢酸エチルで抽出した。混ぜ合わせた有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過及び濃縮後、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/石油エーテル=1/8 1/2)にかけた。これは無色固体として2.2g(38%)の(E)-4-(2,3-ジメチルフェニル)ブタ-3-エン酸をもたらした。次にメタノール(30mL)中の(E)-4-(2,3-ジメチルフェニル)ブタ-3-エン酸(3.3g, 17.35mmol, 1.00当量)の溶液、パラジウム炭素(0.5g)を100mLの丸底フラスコに入れた。混合物中で水素を泡立たせ、結果として生じた溶液を室温で一晩攪拌した。ろ過で固体を取り除き、ろ液を減圧下で濃縮した。これは白色固体として3.2g(95%)の4-(2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸をもたらした。この後、TfOH(50mL)中の4-(2,3-ジメチルフェニル)ブタン酸(3.2g, 16.64mmol, 1.00当量)の溶液を100mLの丸底フラスコに入れた。結果として生じた溶液を室温で一晩攪拌した。次に、氷水を加えてDCMで抽出した。混ぜ合わせた有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過及び濃縮後、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル/石油エーテル=1/6)にかけた。これは淡黄色固体として2.4g(82%)の5,6-ジメチル-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンをもたらした。次に、テトラヒドロフラン(30mL)中の1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール(1.14g, 5.75mmol, 1.00当量)の溶液を100mLの3つ口丸底フラスコに入れた。次にこれにn-BuLi(2.3mL, 2.5M)を加えて反応混合物を-70 で1時間攪拌した。これに5,6-ジメチル-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(1g, 5.74mmol, 1.00当量)を-70 で加えた。2時間かけて反応混合物を室温に戻した。次に、水を加えてEtOAcで抽出した。混ぜ合わせた有機相を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させた。ろ過及び濃縮後、残渣をMPLCで精製した。これは白色固体として1.5g(69%)の5,6-ジメチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オールをもたらした。LCMS(m/e) 373 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。この後に、ジクロロ

30

40

50

メタン(5mL)、トリフルオロ酢酸(5mL)中の5,6-ジメチル-1-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(250mg,0.67mmol,1.00当量)の溶液を100mLの丸底フラスコに入れた。結果として生じた溶液を室温で3時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムで溶液のpH値を8に調整した。結果として生じた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を混ぜ合わせて無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。ろ過及び濃縮後、残渣をMPLCで精製した。これは黄色固体として30mg(18%)の1-(1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オールをもたらした。LCMS(m/e) 359 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。最後に、メタノール(10mL)中の2-(5,6-ジメチル-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール(100mg,0.45mmol,1.00当量)の溶液、パラジウム炭素(20mg,10%)を100mLの丸底フラスコに入れた。この溶液中で水素を泡立たせ、結果として生じた混合物を室温で一晩攪拌した。ろ過で固体を取り除き、残渣をMPLCで精製した。これは白色固体として80mg(78%)の2-(5,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾールをもたらした。LCMS(m/e) 213 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。

【0065】

#### 処置方法

本発明のさらに別の態様では、動物における寄生虫の外寄生/感染の予防又は処置方法であって、有効量の式(IA)又は(IB)の少なくとも1種の1-アリアルピラゾール化合物を式(II)又は式(III)の置換イミダゾール化合物と一緒に、医学的又は獣医薬的に許容できる担体及び任意選択的に結晶化抑制剤と共に含んでなる組成物を投与する工程を含む方法を提供する。本発明の組成物又は製剤は、ノミ及びマダニに対して持続性効力を有し、ノミ及びマダニの外寄生を迅速に根絶することもできる。

本発明のさらに別の態様は、処置又は予防が必要な動物における寄生虫の外寄生を処置又は予防する方法であって、少なくとも1種の1-アリアルピラゾール化合物と、少なくとも1種の置換イミダゾール化合物(すなわち、その組合せ)と、任意選択的に少なくとも1種の結晶化抑制剤とを含む有効量の本発明の組成物を投与する工程(ここで、1-アリアルピラゾール化合物及び置換イミダゾール化合物は共通の担体で投与する)を含む方法を提供する。

「処置すること」又は「処置する」又は「処置」とは、処置を受ける動物に外寄生している寄生虫の根絶又は寄生虫数の減少のため、寄生虫の外寄生を有する動物に本発明の組成物を適用又は投与することを意図する。本発明の組成物を用いてこのような寄生虫の外寄生を予防することに留意されたい。

本発明の一実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物は式(IA)又は(IB)の化合物である。本発明の別の実施形態では、置換イミダゾール化合物は式(II)又は式(III)の置換イミダゾール化合物である。

当業者には当然のことながら、本発明の方法は、1-アリアルピラゾール化合物を置換イミダゾール化合物と別々に投与することのみならず1-アリアルピラゾール化合物を置換イミダゾール化合物と一緒に投与することを包含するが、これらの2つの化合物は別々の担体中であってもよい。例えば、1-アリアルピラゾール化合物を置換イミダゾール化合物と動物の同じ場所に投与してよく、又は1-アリアルピラゾール化合物を動物の異なる場所に投与してもよい。さらに、1-アリアルピラゾール化合物をある投与態様(例えば局所、経口、非経口等)で投与し、置換イミダゾール化合物を異なる投与態様で投与してもよい。本発明の方法は、1-アリアルピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物との同時投与又は置換イミダゾール化合物との逐次投与(すなわち、異なる時に)をも包含する。

下記プロトコルは、1-アリアルピラゾール化合物と式(II)の置換イミダゾール化合物を含んでなる本発明の製剤をそのマダニ(クリロコイタマダニ(*Rhipicephalus sanguineus*))に対する外寄生に対する有効性を試験するために用いた処置方法の典型例である。

個々のイヌが本研究の実験単位である(ビーグル; 12週齢、良好な健康全般)。この研究に必要な事象は日-7以前に始まる。本研究の生存期は日44に終了する。

【0066】

表3. 作業予定

およその研究日	事象	
日-7前又は日-7	全てのイヌをシャンプーする。 研究施設への順化を開始する。	10
日-4前又は日-4	約50匹のマダニで処置前マダニ外寄生	
日-3前又は日-3	研究に利用可能な全てのイヌからマダニを除去してカウントする。	
日-1前又は日-1	用量計算目的のために動物を計量し、処置前マダニカウントによって処置群に割り当てる。	
日-1	約50匹のマダニをイヌに外寄生させる。	
日0～試験終了まで 毎日少なくとも1回	健康観察のためイヌを観察する	
日0	処置群2&3のイヌに処置を施す。	
日0 (処置後8時間±1時間)	マダニを数取器でカウントするが、マダニを除去しない。	20
日1 (処置後24時間±2時間)	マダニを数取器でカウントするが、マダニを除去しない。	
日2 (処置後48時間±2時間)	マダニを除去してカウントする。	
日7、14、21、28、35及び42	外寄生クレート(crate)内で約50匹のマダニをイヌに外寄生させる。	
日7、14、21、28、35及び42 (マダニによる外寄生後 1時間±30分)	外寄生クレートからイヌを取り出し、外寄生クレート内の生きているマダニと死んだマダニをカウントする。	
日7、14、21、28、35及び42 (マダニによる外寄生後 8時間±1時間)	マダニを数取器で計数するが、マダニを除去しない。	30
日8、15、22、29、36及び43 (マダニによる外寄生後 24±2時間)	マダニを数取器で計数するが、マダニを除去しない。	
日9、16、23、30、37及び44 (マダニによる外寄生後 48±1時間)	マダニを除去してカウントする。	

【0067】

日-7前又は日-7に非殺虫性シャンプーでイヌをシャンプーする。割り当て目的で日-4前又は日-4に約50匹のクリロコイタマダニ(*R. sanguineus*)をイヌに外寄生させる。日-1、7、14、21、28、35及び42に約50匹のクリロコイタマダニをイヌに外寄生させる。マダニによる外寄生時～外寄生後1時間(±30分)まで外寄生クレート内でイヌを保持する。処置又は外寄生後8時間(±1時間)及び24時間(±2時間)のマダニカウントは、作業予定に従って手袋をした手で毛を通して触り、毛を分けてマダニを見つけて確認し、除去せずにカウントすること(数取器でカウント)によって行なう。作業予定に従って処置又は外寄生後48(±2時間)でマダニを除去してカウントする。作業予定に従って同様にクレート内の生きているマダニと死んだマダニをカウントする。個人用保護具及びマダニカウントに用いる道具は処置群に割り当てられるか、又は使い捨てであり、処置群間で変える。

10

20

30

40

50

減少性前処置マダニカウントによってイヌをランク付けする。それぞれ3匹のイヌの5つのレプリケート(replicate)にイヌを入れる。最高のマダニカウントを有する3匹のイヌがレプリケート1を形成し：次の3匹のイヌがレプリケート2を形成する等である。レプリケート内では、1匹のイヌを3つの処置群のそれぞれにランダムに割り当てる。これをレプリケート2~5で繰り返す。毛を分けて、直接皮膚に単一スポットで頭蓋底と肩甲骨の間の頸部正中線に適用することによって調査材料を適用する。

【0068】

マダニ計数：

作業予定に従って処置又は外寄生後8時間(±1時間)及び24時間(±2時間)でマダニを数取器でカウントする。作業予定(表3)のとおり処置又は外寄生後48時間(±2時間)でマダニをカウントして除去する。処置群別に各時点で幾何平均を計算するため、マダニカウントを(カウント+1)の自然対数に変換する。対応するコントロール平均からの減少パーセントを式 $[(C-T)/C] \times 100$  (C=コントロール群の幾何平均、T=処置群の幾何平均)を用いて計算する。本研究にわたって処置群の減少パーセントのプロットを構築する。

10

フィプロニルとアミトラズの組合せによる比較研究の結果：

式(11)の置換イミダゾール(すなわち、1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)、ML-449とも呼ばれる)と組み合わせた1-アリアルピラゾール(すなわち、フィプロニル)の製剤を、マダニに対する効力について未処置イヌ及び概要を上述したアミトラズと組み合わせたフィプロニルと比較した。

処置群

20

処置群1のイヌは処置しなかった。処置群2は下記計算に従ってフィプロニルを受けた：イヌの体重(kg) × 0.067mL/kg=計算用量。処置群2は下記計算に従ってアミトラズをも受けた：イヌの体重(kg) × 0.040mL/kg=計算用量。処置群3は上記計算どおりにフィプロニルを受けた。処置群3はML-449(すなわち、1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)をも下記計算に従って受けた：イヌの体重(kg) × 0.067mL/kg=計算用量。

毛を分けて、直接皮膚に単一スポットで頭蓋底と肩甲骨の間の頸部正中線に適用することによって調査材料を適用する。別々の注射器で密接に保持した注射器の先端を用いてフィプロニルとアミトラズを適用し、その結果、両注射器からの材料は単一スポットに適用される。

【0069】

30

処置群	数取器 でカウ ント 日0/ 8時間	数取器 でカウ ント 日1/ 24時間	数取器 でカウ ント 日7/ 8時間	数取器 でカウ ント 日8/ 24時間	数取器 でカウ ント 日14/ 8時間	数取器 でカウ ント 日15/ 24時間	数取器 でカウ ント 日21/ 8時間	数取器 でカウ ント 日22/ 24時間	数取器 でカウ ント 日28/ 8時間	数取器 でカウ ント 日29/ 24時間	数取器 でカウ ント 日35/ 8時間	数取器 でカウ ント 日36/ 24時間	数取器 でカウ ント 日42/ 8時間	数取器 でカウ ント 日43/ 24時間
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
幾何平均	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
幾何平均	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
%減少	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
幾何平均	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
%減少	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

表4. 未処置イヌ(処置群1)、フィプロニルとアミトラズで処置したイヌ(処置群2)及びフィプロニルとML-449で処置したイヌ(処置群3、すなわち、1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)と組み合わせたフィプロニル)の計数。

表4のデータは、フィプロニルと組み合わせたML-449(処置群3)がフィプロニルとアミトラズ(処置群2)と同様にマダニ数取器カウント数を減少させることを示している。さらに、ML-449群で数取器でカウントされたマダニ数は、フィプロニルとアミトラズ群で数取器でカウントされたマダニ数より少なくとも43日まで実質的に少ないままである(例えば、ML-449の数取器でカウントしたマダニの93.6%減少対フィプロニルとアミトラズ処置群の数取器でカウントしたマダニの56.3%減少)。

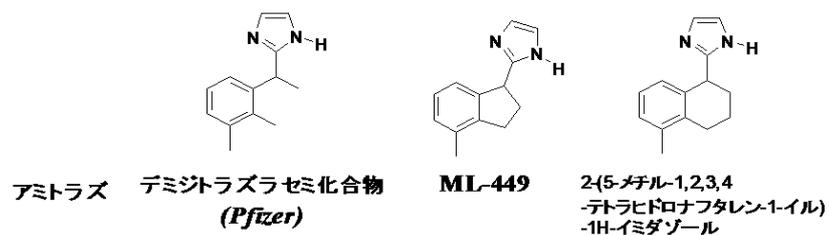
本発明の化合物を試験するために用いた別のスクリーニング方法は、マダニ接触行動アッセイ(tick contact behavioral assay)(TCBA)である。マダニに興奮性活動を誘発する化合物はマダニの運動性を高め、それによってフィプロニルが存在する場合は寄生虫がフィプロニルに遭遇する機会を増やす。

ガラス瓶内でクリイロコイタマダニ(*Rhipicephalus sanguineus*)についてTCBAを行なった。簡潔には、ペーパーディスクを所望量の試験化合物で処理して約10匹のマダニを含む瓶に入れた。マダニを興奮反応について観察するが、評価のために他の方法では刺激しない。

これらの観察から、刺激反応の $EC_{50}$ を確立する。処理後4時間及び24時間で観察を行なった。TCBAで低い $EC_{50}$ を示した化合物をフィプロニルと併用して死亡率の増加についてさらに試験した。試験結果は以下のとおりである。

【0071】

【化18】



TCBAアッセイ $EC_{50}$ (@ 24 h, ppm)	1.6	5	6	6
フィプロニル併用(25ppm) (6時間の死亡率) -用量 (ppm)	12.5	12.5	25	25

【0072】

表5. アミトラズ、デミジトラズ、並びに化合物(II)からの本発明の選択化合物(例えば、ML-449)及び化合物(III)からの本発明の選択化合物(例えば、2-(5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール)のTCBA及びフィプロニル併用結果。

ML-449(6ppm)及び2-(5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール(6ppm)のTCBA  $EC_{50}$ 値はアミトラズ(1.6ppm)及びデミジトラズ(5ppm)の当該値に匹敵

した。次に化合物をフィプロニル(25ppm)と併用して6時間で100%の死亡率について試験した。フィプロニルと併用した12.5ppmのアミトラズ及びデミジトラズは6時間で100%の死亡率をもたらしたが、ML-449及び2-(5-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾールは同効果をもたらすためには25ppmを必要とした。本発明の式(II)の別の化合物、1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)は、6ppmというTCBA EC<sub>50</sub>値を記録した(データ示さず)。それをフィプロニルと併用した試験はまだ行なっていない。

#### 【0073】

本発明のさらに別の態様は、動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防用キットであって、1種以上の1-アリールピラゾール化合物と1種以上の置換イミダゾール化合物との組み合わせと、共通の獣医薬的に許容できる担体中に含んでなるキットである。

10

さらに、本キットを用いて長期間劣化することなく、1-アリールピラゾールと式(II)又は式(III)の置換イミダゾールとの特定の相乗的組成物を貯蔵及び投与することができ、動物の寄生虫の優れた防除を可能にする。

本キットは、前述した獣医薬的に許容できる担体のいずれをも含めて上記1-アリールピラゾール組成物のいずれをも含んでよい。

一実施形態では、1-アリールピラゾール化合物と併用する獣医薬的に許容できる担体として、限定するものではないが、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコール又はそのエステル(酢酸エチル、酢酸ブチル等の酢酸エステルを含めて)、C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>飽和脂肪酸又はそのエステル、C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>一不飽和脂肪酸又はそのエステル、脂肪族二塩基酸のモノエステル又はジエステル、グリセロールモノエステル(例えばモノグリセリド)、グリセロールジエステル(例えばジグリセリド)、グリセロールトリエステル(例えばトリグリセリド、例えばトリアセチン等)、グリコール、グリコールエーテル、グリコールエステル又はグリコールカルボナート、種々グレードのポリエチレングリコール(PEG)又はそのモノエーテル、ジエーテル、モノエステル若しくはジエステル(例えばジエチレングリコールモノエチルエーテル)、又はその混合物が挙げられる。

20

別の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体として、限定するものではないが、アセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル(CERAPHYL 230としても知られる)、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンを含めて)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、アミド(ジメチルホルムアミド及びジメチルアセトアミドを含めて)、又はその任意の組合せが挙げられる。

30

別の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体として、限定するものではないが、アルコキシベンゼン化合物を含めたアリールエーテル；安息香酸エステル等の脂肪族及び芳香族カルボン酸を含めたカルボン酸エステル、及び複数のカルボン酸基を有する化合物；脂肪族ケトン、飽和脂肪族ケトン、環状ケトン、又はその混合物が挙げられる。

40

さらに別の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体として、限定するものではないが、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、安息香酸C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>飽和脂肪族ケトン、及びその混合物が挙げられる。

さらに別の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体として、限定するものではないが、メトキシベンゼン、酢酸ブチル、酢酸ベンジル、メチルイソブチルケトン、安息香酸エチル、安息香酸ベンジル、酢酸オクチル又はその混合物が挙げられる。

#### 【0074】

別の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体には、約2~約30の比誘電率を有する1種以上の溶媒が含まれる。本発明の他の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体は、約2

50

～約40、2～約20、5～約30、又は10～約30の比誘電率を有する溶媒を含む。

さらに他の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体は、約2～約15又は約3～約10の比誘電率を有する1種以上の溶媒を含む。さらに別の実施形態では、1種以上の溶媒の比誘電率は約3.5～約10である。別の実施形態では、1種以上の溶媒の比誘電率は約4～約6.5である。

別の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体には、約2～約30の比誘電率を有する1種以上の非プロトン性溶媒、好ましくは極性非プロトン性溶媒が含まれる。本発明の他の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体は、約2～約40、2～約20、5～約30、又は10～約30の比誘電率を有する1種以上の非プロトン性溶媒を含む。

さらに他の実施形態では、獣医薬的に許容できる担体は、約2～約15又は約3～約10の比誘電率を有する1種以上の非プロトン性溶媒を含む。さらに別の実施形態では、1種以上の非プロトン性溶媒の比誘電率は約3.5～約10である。別の実施形態では、1種以上の非プロトン性溶媒の比誘電率は約4～約6.5である。いくつかの実施形態では、溶媒は上記範囲の比誘電率を有する極性非プロトン性溶媒である。

#### 【0075】

本発明の組成物は、限定するものではないが、経口製剤、注射用製剤、及び局所、経皮又は皮下製剤といった様々な投与形態に適した種々の形態であってよい。

本発明の組成物は、経口使用に適した形態、例えば、餌(例えば、参照によってその内容をここに援用する米国特許第4,564,631号参照)、栄養補助食品、トローチ剤、ロゼンジ剤、咀嚼剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、エマルション、水性又は油性懸濁液、水性又は油性溶液、経口水薬剤、分散性粉末又は顆粒、シロップ剤又はエリキシル剤、腸溶性製剤又はペースト剤であってよい。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造技術分野で周知のいずれの方法によっても調製可能であり、該組成物は、医薬品として上品で美味な製剤をもたらすため、甘味剤、苦味剤、香味剤、着色剤及び保存剤から成る群より選択される1種以上の薬剤を含有してよい。

錠剤は、錠剤の製造に適した無毒の医薬的に許容できる賦形剤との混合物中に活性成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム等；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアカシア、及び潤沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク等であってよく、錠剤は非コーティングであってよく、或いは胃腸管内での崩壊及び吸収を遅延させることによって、より長期間にわたって作用を持続させるための既知技術で錠剤をコーティングすることができる。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を利用することができる。参照によってその内容全体をここに援用する米国特許第4,256,108号；第4,166,452号；及び第4,265,874号に記載の技術で錠剤をコーティングして、徐放用の浸透圧性治療錠剤を形成してもよい。

経口使用の製剤は、活性成分を不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合する硬ゼラチンカプセル剤であってよい。カプセル剤は、活性成分を水又はプロポレングリコール、PEG及びエタノール等の混和性溶媒、又は油性媒体、例えばピーナツ油、液体パラフィン、若しくはオリーブ油と混合する軟ゼラチンカプセル剤であってよい。

本発明の組成物は、水中油又は油中水エマルションの形態であってよい。油性相は植物油、例えば、オリーブ油若しくはラッカセイ油、又は鉱物油、例えば、液体パラフィン又はこれらの混合物であってよい。適切な乳化剤は天然に存在するホスファチド、例えば、大豆、レシチン、及び脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステル又は部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、及び前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートであってよい。エマルションは、甘味剤、苦味剤、香味剤、又は保存料を含有してもよい。

#### 【0076】

製剤の一実施形態では、本発明の組成物は、マイクロエマルションの形態である。マイ

10

20

30

40

50

クロエマルションは液体担体ビヒクルとして非常に適している。マイクロエマルションは、水相、油性相、界面活性剤及び補助界面活性剤を含んでなる四成分系である。マイクロエマルションは半透明透明の等方性液体である。マイクロエマルションは、油性相内の水相の微小滴又は逆に水相内の油性相の微小滴の安定分散系で構成される。これらの微小滴のサイズは200nm未満である(エマルションでは1000~100,000nm)。表面活性(SA)及び補助表面活性(Co-SA)分子の変化で界面膜が構成され、界面張力を下げることによって、自発的なマイクロエマルションの形成を可能にする。

油性相の一実施形態では、油性相は鉱物油又は植物油、不飽和ポリグリコシル化グリセリド又はトリグリセリド、或いは該化合物の混合物から形成可能である。油性相の一実施形態では、油性相はトリグリセリドを含む。油性相の別の実施形態では、トリグリセリドは中鎖トリグリセリド、例えばC<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドである。油性相の別の実施形態は、マイクロエマルションの約2~約15%；約7~約10%；及び約8~約9%v/vから成る群より選択される%v/v範囲に相当する。

水相としては、例えば水又はグリコール誘導体、例えばプロピレングリコール、グリコールエーテル、ポリエチレングリコール又はグリセリン等が挙げられる。グリコール誘導体の一実施形態では、グリコールはプロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル及びその混合物から成る群より選択される。一般的に、水相はマイクロエマルションの約1~約4%v/vの比率を占める。

マイクロエマルションの界面活性剤としては、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ポリグリコール化C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>グリセリド又はポリグリセリル-6-ジオレアートが挙げられる。これらの界面活性剤に加えて、補助界面活性剤には、短鎖アルコール、例えばエタノール及びプロパノールが含まれる。

上記3つの成分、すなわち、水相、界面活性剤及び補助界面活性剤に共通する化合物もある。しかしながら、同一製剤の各成分に異なる化合物を使用することは実務家のスキルレベルの十分範囲内である。界面活性剤/補助界面活性剤の量の一実施形態では、補助界面活性剤対界面活性剤比は約1/7~約1/2であろう。補助界面活性剤の量の別の実施形態では、割合は界面活性剤の約25~約75%v/vであり、マイクロエマルション中約10~約55%v/vの補助界面活性剤である。

#### 【0077】

活性成分を植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油若しくはヤシ油、又は液体パラフィン等の鉱物油に懸濁させることによって油性懸濁液を調製できる。油性懸濁液は増粘剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有し得る。スクロース、サッカリン又はアスパルテーム等の甘味剤、苦味剤、及び香味剤を添加して味の経口製剤を提供することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸等の抗酸化剤又は他の既知の保存料の添加によって保存することができる。

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物中に活性材料を含有し得る。該賦形剤は懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアガムであり；分散剤又は湿潤剤は天然に存在するホスファチド、例えばレシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトールから得られる部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレアート、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物から得られる部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレアートである。水性懸濁液は、例えば上述したような1種以上の保存料、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチル、又はp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル、1種以上の着色剤、1種以上の香味剤、及び1種以上の甘味剤又は苦味剤を含有してもよい。

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1種以上の保存料との混合物中の活性成分を与える。適切な分散剤又は湿潤剤

10

20

30

40

50

及び懸濁剤は既に上述したもので例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味剤、苦味剤、香味剤及び着色剤が存在してもよい。

シロップ剤及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースと製剤化し得る。該製剤は、粘滑剤、保存料、香味剤又は着色剤を含有してもよい。

本発明の別の実施形態では、組成物はペースト形であり得る。ペースト形の実施形態の例としては、限定するものではないが、米国特許第6,787,342号及び第7,001,889号（両方とも参照によってその内容をここに援用する）に記載のものが挙げられる。本発明の活性薬に加えて、ペースト剤はヒュームド・シリカ；粘度調整剤；担体；任意選択的に、吸着剤；及び任意選択的に、着色料、安定剤、界面活性剤、又は保存料を含有することもできる。

10

#### 【0078】

ペースト剤の調製方法は下記工程を含む：

- (a) 混合することによって活性薬を担体に溶解又は分散させる工程；
- (b) 溶解した活性薬化合物を含有する担体にヒュームド・シリカを添加し、シリカが担体に分散するまで混合する工程；
- (c) (b)で形成された中間体を、工程(b)中に捕捉された空気を逃がすために十分な時間静置する工程；及び
- (d) 混合しながら中間体に粘度調整剤を添加して均一ペーストを生成する工程。

上記工程は例示であり、これに限定するものではない。例えば、工程(a)が最後の工程であってよい。

20

製剤の一実施形態では、製剤は活性薬化合物、ヒュームド・シリカ、粘度調整剤、吸着剤、着色料；及びトリアセチン、モノグリセリド、ジグリセリド、又はトリグリセリドである親水性担体を含有するペースト剤である。ペースト剤は、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、グリセロール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレアート(ポリソルベート80又はツイーン80)、又はポリオキサマー(例えば、プルロニックL81)等の粘度調整剤；限定するものではないが、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、デンプン、又はセルロースとその誘導体等の吸着剤をも包含し得る。

#### 【0079】

発明製剤に着色剤を添加してよい。本発明により企図される着色剤は当技術分野で一般的に知られているものである。具体的な着色剤として、例えば、色素、FD&C Blue #1 アルミニウム・レーキ、カラメル、酸化鉄に基づいた着色剤又は前述のいずれかの混合物が挙げられる。有機色素及び二酸化チタンが特に好ましい。好ましい範囲として約0.5%～約25%が挙げられる。

30

組成物は、滅菌注射用液又は水性若しくは油性懸濁液の形態であってよい。これらの懸濁液は、上述した適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて周知技術により調製可能である。滅菌注射製剤は、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液のように、無毒の非経口的に許容できる希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用液又は懸濁液であってよい。利用し得る許容性ビヒクル及び溶媒には、水、リンゲル液及び等張食塩水がある。エタノール、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール等の共溶媒を使用してもよい。フェノール又はベンジルアルコール等の保存料を使用してもよい。

40

さらに、通常は溶媒又は懸濁媒体として滅菌固定油を利用する。このために合成モノグリセリド又はジグリセリドを含め、いずれのブランドの固定油を利用してもよい。さらに、オレイン酸等の脂肪酸は、注射製剤で用途を見出す。

局所、経皮及び皮下製剤としては、エマルション、クリーム、軟膏、ゲル、ペースト、粉末、シャンプー、ポアオン製剤、すぐに使える製剤、スポットオン溶液及び懸濁液が挙げられる。発明化合物の局所適用又はその中に含まれる活性薬のうち少なくとも1種が発明化合物である組成物、スポットオン組成物の局所適用は、動物の腺(例えば、皮脂腺)を通じて発明化合物を分散させることができ、或いは活性薬が全身効果(血漿中濃度)を達成

50

するか又は被毛全体に達するようにすることができる。化合物が腺を通じて分散されるとき、腺はリザーバーとして作用することができ、それによって持続性、例えば1~2カ月以上の効果を果たすことができる。Cotchetと共働者らは、スポットオン投与後のフィプロニル、1-アリアルピラゾール化合物のビーグルイヌの角質層、生存可能表皮及び皮脂腺及び上皮層への分布を報告した(Cochet et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1997, 22(3), 211-216参照)。<sup>14</sup>C放射能標識薬物を用いて、該刊行物はフィプロニルが適用点から移動して皮膚全体に分布し、処置後56日まで継続的に検出されたことを実証した。スポットオン製剤は典型的に、動物全体以外の領域を意味する局所領域に適用される。局所領域の一実施形態では、場所は両肩間である。別の実施形態では、局所領域はストライプ、例えば動物の頭部から尾部のストライプである。

10

ポアオン製剤は例えば、参照によってその内容をここに援用する米国特許第6,010,710号に記載されている。ポアオン製剤は有利には油性であり、一般的に希釈剤又はビヒクルと、活性成分が希釈剤に溶けない場合には活性成分用の溶媒(例えば有機溶媒)をも含む。ポアオン製剤はウシ及びヒツジ等の家畜に投与してよい。一実施形態では、プロセスは肥育場(Feed Lot)に到着する前に家畜に溶液を適用する工程を含み、この適用が、動物を屠殺する前の最後の適用といこともあり得る。

参照によってその内容をここに援用する米国特許第5,885,607号に記載されているものような首輪内に本発明の組成物を形成することもできる。本発明の範囲内では、首輪の作製に常用されるマトリックスを使用してよい。言及し得る首輪の一実施形態では、米国特許第3,318,769号；第3,852,416号；第4,150,109号及び第5,437,869号(全て参照によってその内容をここに援用する)に記載されているように、PVC(ポリ塩化ビニル)及び他のビニルポリマーに基づいたマトリックスである。

20

可塑剤は、特にアジピン酸エステル、フタル酸エステル、リン酸エステル及びクエン酸エステルから選択し得る。首輪の別の実施形態では、1種以上の可塑剤をもPVCに添加し、これらの可塑剤は特に下記化合物：フタル酸ジエチル、セバシン酸ジオクチル、アジピン酸ジオクチル、フタル酸ジイソデシル、クエン酸アセチルトリブチル、フタル酸ジエチルヘキシル、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ベンジルブチル、クエン酸アセチルトリブチル、リン酸トリクレジル、及びリン酸2-エチルヘキシルジフェニルから選択される。

首輪の別の実施形態では、PVCマトリックスを一次残留可塑剤及び二次可塑剤の存在下で、特にEP 0 539 295及びEP 0 537 998に従って使用する。

30

二次可塑剤のうち、下記製品に言及することができる：クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸トリエチル、トリアセチン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、リン酸トリフェニル。それらに一般的な安定剤を添加してもよい。

本発明の目的では、外部装置という用語は、首輪と同じ機能をもたらすために動物に外部から取り付け得るいずれの装置をも指すものと解釈すべきである。

#### 【0080】

本発明の一実施形態では、1-アリアルピラゾールと置換イミダゾールの組合せは製剤中に約2%~約55%(w/v)；約10%~約35%w/v；又は約18%~約27%w/vの濃度で存在する。本発明の別の実施形態では、1-アリアルピラゾールの量は製剤中に約1%~約25%(w/v)；約5%~約15%(w/v)；又は約8%~約12%(w/v)の濃度として存在する。

40

本発明の別の実施形態では、製剤中の置換イミダゾールの量は約1%~約30(w/v)；約5%~約20%(w/v)；又は約10%~約15%(w/v)である。

獣医薬的に許容できる担体は一般的に希釈剤又はビヒクルを含み、活性成分が希釈剤に溶けないか、安定でないか又は分解する場合には活性成分用の溶媒(例えば、有機溶媒)をも含む。

本発明で使用できる有機溶媒としては、上述したものがあり、限定するものではないが、クエン酸アセチルトリブチル、オレイン酸、脂肪酸エステル、例えばジメチルエステル、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル(CERAPHYL 230としても知られる)、ケトン、例えばアセトン、メチルイソブチルケトン(MIK)及びメチルエチルケトン等、アセトニトリル、ベンジルアルコール、メタノール、エチルアルコール、イソプロパノール

50

ル、ブタノール、芳香族エーテル、例えばアニソール、ブチルジグリコール、アミド、例えばジメチルアセトアミド及びジメチルホルムアミド等、ジメチルスルホキシド、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、モノメチルアセトアミド、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコール、2-ピロリドン、例えばN-メチルピロリドン等、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコール、トリアセチン、カルボン酸のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>エステル、例えば酢酸ブチル又は酢酸オクチル、酢酸ベンジル等、アリールエステル、例えば安息香酸ベンジル、安息香酸エチル等、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、及びフタル酸ジエチル、又はこれらの溶媒の少なくとも2種の混合物が挙げられる。

10

本発明の一実施形態では、製剤の医薬的又は獣医薬的に許容できる担体は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコール又はそのエステル(酢酸エチル等の酢酸エステルを含めて)、C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>飽和脂肪酸又はそのエステル、C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>一不飽和脂肪酸又はそのエステル、脂肪族二塩基酸のモノエステル又はジエステル、グリセロールモノエステル(例えばモノグリセリド)、グリセロールジエステル(例えばジグリセリド)、グリセロールトリエステル(例えばトリグリセリド、例えばトリアセチン等)、グリコール、グリコールエーテル、グリコールエステル又はグリコールカルボナート、種々グレードのポリエチレングリコール(PEG)又はそのモノエーテル、ジエーテル、モノエステル若しくはジエステル(例えばジエチレングリコールモノエチルエーテル)、又はその混合物が挙げられる。

20

本発明の別の実施形態では、有機溶媒は、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンを含めて)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、オレイン酸、又はこれらの溶媒の少なくとも2種の混合物を含んでよい。

一実施形態では、溶媒にはカルボン酸のC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>エステル、例えば酢酸ブチル又は酢酸オクチルが含まれる。

他の溶媒として、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル及び酢酸オクチル、並びにその混合物が含まれる。

#### 【0081】

30

いくつかの実施形態では、有機溶媒は、約2~約35、約10~約35、又は約20~約30の比誘電率を有する。他の実施形態では、溶媒は約2~約20、又は約2~約10の比誘電率を有する。組成物全体中のこの有機溶媒の含量は組成物の100%まで補完する量に相当する。上述したように、これらの範囲内の比誘電率を有する有機溶媒は典型的に非プロトン性溶媒、例えば極性非プロトン性溶媒である。

担体は、溶媒の混合物を含んでよい。一実施形態では、製剤は有機溶媒と有機共溶媒を含む。いくつかの実施形態では、製剤は、約300 未満又は約250 未満の沸点を有する共溶媒を含む。他の実施形態では、共溶媒は約200 未満、又は約130 未満の沸点を有する。他の実施形態では、共溶媒は約2~約40又は約10~約40の比誘電率を有する。他の実施形態では、共溶媒は約20~約30の比誘電率を有する。本発明のさらに別の実施形態では、共溶媒は約2~約10の比誘電率を有する。

40

製剤が有機溶媒と共溶媒を含むとき、いくつかの実施形態では、共溶媒は組成物中に約1/15~約1/2の有機共溶媒/有機溶媒質量/質量(W/W)比で存在する。いくつかの実施形態では、共溶媒は、乾燥促進剤として作用するように揮発性であり、有機溶媒と混和性であり、水とは混和性であってもなくてもよい。

溶媒は、活性薬化合物の濃度とこの溶媒中の活性薬化合物の溶解度に比例して用いられる。最低の可能な体積を有するようにする。ビヒクルは100%への差を埋める。

ビヒクル又は希釈剤はジメチルスルホキシド(DMSO)、グリコール誘導体、例えば、プロピレングリコール、グリコールエーテル、ポリエチレングリコール又はグリセロールであり得る。ビヒクル又は希釈剤として、限定するものではないが、大豆油、落花生油、ヒマ

50

シ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ブドウ種子油、ヒマワリ油等の植物油；限定するものではないが、ワセリン、パラフィン、シリコーン等の鉱物油；脂肪族又は環状炭化水素或いは、例えば中鎖(例えば $C_8 \sim C_{12}$ )トリグリセリドにも言及し得る。

【0082】

本発明の別の実施形態では、皮膚軟化剤又は拡散剤又は膜形成剤を添加する。皮膚軟化剤又は拡散剤又は膜形成剤の一実施形態は、下記から成る群より選択される薬剤である：

(a)ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、マンニトール、グリセロール、ソルビトール、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル；レシチン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、シリコーン油、ポリジオルガノシロキサン油(例えばポリジメチルシロキサン(PDMS)油)、例えばシラノール官能性を含有するもの、又は45V2油、

(b)アニオン界面活性剤、例えばアルカリ性ステアリン酸塩、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム又はステアリン酸アンモニウム；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸トリエタノールアミン；アピエチン酸ナトリウム；アルキル硫酸塩(例えばラウリル硫酸ナトリウム及びセチル硫酸ナトリウム)；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム；脂肪酸(例えばヤシ油由来のもの)、

(c)カチオン界面活性剤、例えば式 $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ (R基は任意にヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基であり、 $Y^-$ は強酸のアニオン、例えばハロゲン化物、硫酸及びスルホン酸アニオン等である)の水溶性四級アンモニウム塩；使用できるカチオン界面活性剤にはセチルトリメチルアンモニウムブロミドがある、

(d)式 $N^+R'R''R'''$ のアミン塩(R基は任意にヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基である)；使用できるカチオン界面活性剤にはオクタデシルアミン塩酸塩がある、

(e)非イオン性界面活性剤、例えばソルビタンエステル、任意にポリオキシエチレン化していてもよい(例えばポリソルベート80)、ポリオキシエチレン化アルキルエーテル；ポリオキシプロピレン化脂肪アルコール、例えばポリオキシプロピレン-スチロールエーテル；ステアリン酸ポリエチレングリコール、ヒマシ油のポリオキシエチレン化誘導体、ポリグリコールエステル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化脂肪酸、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、

(f)両性界面活性剤、例えばベタインの置換ラウリル化合物、及び

(g)これらの薬剤の少なくとも2種の混合物。

【0083】

皮膚軟化剤の量の一実施形態では、皮膚軟化剤は、体積で約0.1～約10%、及び約0.25～約5%から成る群より選択される割合で用いられる。

本発明の別の実施形態では、組成物は、例えば、参照によってその内容をここに援用する米国特許第6,395,765号に記載されてるようにすぐに使える溶液形であってよい。活性薬化合物に加えて、すぐに使える溶液は、結晶化抑制剤、有機溶媒及び有機共溶媒を含有し得る。

いくつかの実施形態では、結晶化抑制剤は約1～約30%(w/v)の割合で存在し得る。典型的に、結晶化抑制剤は約1～約20%(w/v)又は約5～約15%(w/v)の割合で存在し得る。許容できる抑制剤は、製剤に添加すると、製剤を適用したときに結晶の形成を抑制するものである。いくつかの実施形態では、製剤は、本明細書に記載したものの以外の結晶化抑制剤として機能する化合物を含めてよい。これらの実施形態では、上記溶媒中に10%(w/v)の1-アリアルピラゾールと10%(w/v)の結晶化抑制剤を含有するサンプルが、スライドガラス上に20で24時間置いたときに20個未満、好ましくは10個未満の結晶をもたらすように、結晶化抑制剤が十分に結晶の形成を抑制するかを試験することによって、結晶化抑制剤の適合性を決定することができる。

本発明に有用な結晶化抑制剤としては、限定するものではないが、下記：

(a)ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、2-ピロリドン(N-メチルピロリドンを含めて)、ジメチルスルホキシド、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、マンニトール、グリセロール、ソルビトール

又はソルビタンのポリオキシエチレン化エステル；レシチン又はナトリウムカルボキシメチルセルロース；又はアクリル誘導体、例えばメタクリレート及びアクリルモノマーから得られるポリマー、活性薬の結晶化を抑制する本明細書に記載の溶媒等；

(b)アニオン界面活性剤、例えばアルカリ性ステアリン酸塩(例えばステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウム又はステアリン酸アンモニウム)；ステアリン酸カルシウム又はステアリン酸トリエタノールアミン；アビエチン酸ナトリウム；アルキル硫酸塩(限定するものではないが、ラウリル硫酸ナトリウム及びセチル硫酸ナトリウムが挙げられる)；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム又はジオクチルスルホコハク酸ナトリウム；又は脂肪酸(例えばヤシ油)；

(c)カチオン界面活性剤、例えば式 $N^+R'R''R'''Y^-$ (R基は同一又は異なる任意にヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基であり、Y<sup>-</sup>は強酸のアニオン、例えばハロゲン化物、硫酸及びスルホン酸アニオン等である)の水溶性四級アンモニウム塩；セチルトリメチルアンモニウムブロミドは使用できるカチオン界面活性剤の1つである；

(d)式 $N^+R'R''R'''$ のアミン塩(R基は同一又は異なる任意にヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基である)；オクタデシルアミン塩酸塩は使用できるカチオン界面活性剤の1つである；

(e)非イオン性界面活性剤、例えばソルビタンの(任意にポリオキシエチレン化していてもよい)エステル、例えばポリソルベート80、又はポリオキシエチレン化アルキルエーテル；ステアリン酸ポリエチレングリコール、ヒマシ油のポリオキシエチレン化誘導体、ポリグリセロールエステル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化脂肪酸又はエチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー；

(f)両性界面活性剤、例えばベタインの置換ラウリル化合物；又は

(g)上記(a)～(f)の化合物の少なくとも2種の混合物。

#### 【0084】

結晶化抑制剤の一実施形態では、結晶化抑制剤対を使用する。このような対として、例えば、ポリマータイプの膜形成剤と、表面活性剤との組合せが挙げられる。これらの薬剤は、結晶化抑制剤として上述した化合物から選択できる。

膜形成剤の一実施形態では、薬剤はポリマータイプのものであり、限定するものではないが、種々グレードのポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、及び酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマーが挙げられる。

表面活性剤の一実施形態では、薬剤として、限定するものではないが、非イオン性界面活性剤でできているものが挙げられる。表面活性剤の別の実施形態では、薬剤はソルビタンのポリオキシエチレン化エステルである。表面活性剤の別の実施形態では、薬剤として種々グレードのポリソルベート、例えばポリソルベート80が挙げられる。

本発明の別の実施形態では、膜形成剤と表面活性剤を、上記結晶化抑制剤の総量の制限内で類似又は同一量で組み入れることができる。

このようにして構成された対は、注目に値するやり方で、すなわち、高濃度の活性材料にもかかわらず、固着する傾向又は粘着性外観への傾向なしで、毛上で結晶化しないこと及び皮膚又は毛皮の美観の維持という目的を確保する。

製剤は、空気中での酸化の抑制を意図した抗酸化剤を含むこともでき、この薬剤は約0.005～約1%(w/v)、及び約0.01～約0.05%(w/v)から成る範囲より選択される割合で存在する。

抗酸化剤の一実施形態では、この薬剤は当技術分野で通常のものであり、限定するものではないが、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、チオ硫酸ナトリウム又はそれらの最大2種の混合物が挙げられる。

#### 【0085】

製剤アジュバントはこの分野の実務家には周知であり、商業的又は既知技術により得られる。これらの濃厚組成物は一般的に上記構成物の単純な混合によって調製される。有利には、出発点は主溶媒中で活性材料を混合することであり、それから他の成分又はアジュ

10

20

30

40

50

バントを添加する。

適用体積は、投与する物質の量が安全かつ有効であることが示される限り制限されない。典型的に、適用体積は動物のサイズと体重並びに活性薬の濃度、寄生虫による外寄生の程度及び投与のタイプによって決まる。適用体積は、典型的に約0.3～約1ml、又は約0.3ml～約5ml、又は約0.3ml～約10ml程度である。他の実施形態では、体積は約4ml～約7mlである。より大きい動物では、体積はより多くてよく、限定するものではないが、10mlまで、20mlまで又は30mlまで、又はそれ以上が挙げられる。体積の一実施形態では、体積は、ネコでは約0.5ml～約1ml程度、イヌでは約0.3～約3ml又は4ml程度であり、動物の体重によって決まる。

本発明の別の実施形態では、本発明のスポットオン製剤は、溶液を哺乳類及び鳥類に適用する場合に持続性及び広域スペクトルの効力を提供することもできる。スポットオン製剤は、通常は両肩間の動物のスポットへの間欠適用のため濃厚溶液、懸濁液、マイクロエマルジョン又はエマルジョンの局所投与を可能にする(スポットオン型の溶液)。

スポットオン製剤は、宿主の限定領域に抗寄生虫薬を局所送達するための周知技術である。例えば、米国特許第5,045,536号；第6,426,333号；第6,482,425号；第6,962,713号；及び第6,998,131号(全て参照によってその内容をここに援用する)はスポットオン製剤について記載している。WO 01/957715(これも参照によってその内容をここに援用する)は小げっ歯類の外寄生虫の防除方法並びに節足動物又は小げっ歯類によって引き起こされる疾患を遮断又は予防する方法であって、スポットオン組成物等の局所用製剤をげっ歯類の皮膚、又は毛に適用する工程を含む方法について記載している。

スポットオン製剤では、担体は、例えば、米国特許第6,426,333号に記載されているように液体担体であり得る。スポットオン製剤用の液体担体としては、技術上周知の他の溶媒のうち、上記有機溶媒及び共溶媒が挙げられる。

液体担体ビヒクルは任意に上記結晶化抑制剤、又はその混合物等の結晶化抑制剤を含有することができる。

例えば米国特許第7,262,214号(参照によってその内容をここに援用する)に記載されているスポットオン製剤は、活性成分を医薬的又は獣医薬的に許容できるビヒクルに溶かすことによって調製可能である。或いは、動物の表面に治療薬の残留物を残すように活性成分をカプセル封入することによってスポットオン製剤を調製することができる。これらの製剤は、処置すべき宿主動物の種、感染の重症度とタイプ及び宿主の体重に応じて、組合せ中の治療薬の質量に関して変化する。

剤形は約0.5mg～約5gの活性薬を含有し得る。剤形の一実施形態では、薬用量は約1mg～約500mgの活性薬、典型的に約25mg、約50mg、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約800mg、又は約1000mgである。

#### 【0086】

追加の獣医薬/医薬用活性成分を本発明の組成物と併用してよい。いくつかの実施形態では、追加活性薬として、限定するものではないが、殺ダニ剤、駆虫剤、抗寄生虫剤及び殺虫剤が挙げられる。抗寄生虫剤としては、殺外部寄生虫剤と殺内部寄生虫剤の両方が挙げられる。

本発明の組成物に含め得る獣医薬剤は技術上周知であり(例えば、Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005)又はThe Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005)参照)、限定するものではないが、アカルボース、マレイン酸アセプロマジン、アセトアミノフェン、アセタゾラミド、アセタゾラミドナトリウム、酢酸、アセトヒドロキサム酸、アセチルシステイン、アシトレチン、アシクロビル、アルベンダゾール、硫酸アルブテロール、アルフェンタニル、アロプリノール、アルプラゾラム、アルトレノゲスト、アマンタジン、硫酸アミカシン、アミノカプロン酸、アミノペンタミド硫酸水素塩、アミノフィリン/テオフィリン、アミオダロン、アミトリプチリン、ベシル酸アムロジピン、塩化アンモニウム、モリブデン酸アンモニウム、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム、デソキシコール酸アムホテリシンB、脂質系アムホテリシンB、アンピシリン、アンブロリウム、制酸(経口)、アンチ

10

20

30

40

50

ベニン、アポモルフィオン、硫酸アプラマイシン、アスコルビン酸、アスパラギナーゼ、  
 アスピリング、アテノロール、アチパメゾール、ベシル酸アトラキリウム、硫酸アトロ  
 ピン、アウルノフィン、アウロチオグルコース、アザペロン、アザチオプリン、アジスロ  
 マイシン、バクロフェン、バルピツール酸塩 (barbituate)、ペナゼプリル、ベタメタゾン  
 、塩化ベタネコール、ピサコジル、次サリチル酸ビスマス、硫酸ブレオマイシン、ウンデ  
 シレン酸ボルデノン、臭化物、メシル酸プロモクリプチン、ブデノシド、ブプレノルフィン、  
 プスピロン、プスルファン、酒石酸ブトルファノール、カベルゴリン、カルシトニン  
 サルモン、カルシトロール (calcitrol)、カルシウム塩、カプトプリル、カルベニシリン  
 インダニルナトリウム、カルピマゾール、カルボプラチン、カルニチン、カルプロフェン  
 、カルベジロール、セファドロキシル、セファゾリンナトリウム、セフィキシム、クロル  
 スロン、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン二ナトリ  
 ウム、セフォキシチンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフタジジム、セフチ  
 オフルナトリウム、セフチオフル、セフチアキソンナトリウム、セファレキシン、セファ  
 ロスポリン、セファピリン、カルコアール (活性化)、クロランブシル、クロラムフェニコ  
 ール、クロルジアゼポキシド、クロルジアゼポキシド+/-クリジニウムプロミド、クロー  
 チアジド、マレイン酸クロルフェニラミン、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロー  
 ルテトラサイクリン、絨毛性ゴナドトロピン (HCG)、クロム、シメチジン、シプロフロキ  
 サシン、シサプリド、シスプラチン、クエン酸塩、クラリスロマイシン、フマル酸クレマ  
 スチン、クレンブテロール、クリンダマイシン、クロファジミン、クロミブラミン、クラ  
 オナゼパム、クロニジン、クロプロステノールナトリウム、クロラゼパートニカリウム、  
 クロルスロン、クロキサシリン、リン酸コデイン、コルヒチン、コルチコトロピン (ACTH)  
 、コシントロピン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シプロヘプタジン、シタラビ  
 ン、ダカルバジン、ダクチノマイシン/アクチノマイシンD、ダルテパリンナトリウム、ダ  
 ナゾール、ダントロレンナトリウム、ダブソン、デコキナート、メシル酸デフェロキサミ  
 ン、デラコキシブ、酢酸デスロレリン、酢酸デスモプレッシン、デスオキシコルチコステ  
 ロンピバラート、デトミジン、デキサメタゾン、デキspanテノール、デキスラアゾキサ  
 ン、デキストラン、ジアゼパム、ジアゾキシド (経口)、ジクロルフェンアミド、ジクロフ  
 ェナクナトリウム、ジクロキサシリン、クエン酸ジエチルカルバマジン、ジエチルスチル  
 ベストロール (DES)、ジフロキサシン、ジゴキシン、ジヒドロタキステロール (DHT)、ジル  
 チアゼム、ジメンヒドリナート、ジメルカプロール/BAL、ジメチルスルホキシド、ジノブ  
 ロストトロメタミン、ジフェニルヒドラミン、リン酸ジソピラミド、ドブタミン、ドクサ  
 ート/DSS、メシル酸ドラセトロン、ドンペリドン、ドーパミン、ドラメクチン、ドキサブ  
 ラム、ドキシペリン、ドキシソルピシン、ドキシサイクリン、エデト酸カルシウム二ナトリウ  
 ム、カルシウムEDTA、塩化エドロホニウム、エナラプリル/エナラプリラト、エノキサパリン  
 ナトリウム、エンロフロキサシン、硫酸エフェドリン、エピネフリン、エポエチン/エ  
 リトロポイエチン、エプリノメクチン、エプシランテル、エリスロマイシン、エスモロ  
 ール、シピオン酸エストラジオール、エタクリン酸/エタクリン酸ナトリウム、エタノー  
 ル (アルコール)、エチドロン酸ナトリウム、エトドラク、エトミダート、安楽死薬w/ペン  
 トバルビタール、ファモチジン、脂肪酸 (必須/オメガ)、フェルバマート、フェンタニル  
 、硫酸第一鉄、フィルグラスチム、フィナスチリド、フィプロニル、フロルフェニコール  
 、フルコナゾール、フルシトシン、酢酸フルドロコルチゾン、フルマゼニル、フルメタゾ  
 ン、フルニキシメグルミン、フルオロウラシル (5-FU)、フルオキシセチン、プロピオン酸  
 フルチカゾン、マレイン酸フルボキサミン、ホメピゾール (4-MP)、フラゾリドン、フロセ  
 ミド、ガバペンチン、ゲムシタピン、硫酸ゲンタマイシン、グリメピリド、グリピジド、  
 グルカゴン、グルココルチコイド薬、グルコサミン/コンドロイチン硫酸、グルタミン、  
 グリブリド、グリセリン (経口)、グリコピロラート、ゴナドレリン、グリッセオフルピン  
 、グアイフェネシン、ハロタン、ヘモグロビングルタマー-200 (オキシグロピン (登録商標  
 ))、ヘパリン、ヘタスタルク、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒドラザリン、ヒドロクロロチ  
 アジド、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロコルチゾン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシ尿  
 素、ヒドロキシジン、イホスファミド、イミダクロプリド、ジプロピオン酸イミドカルブ

10

20

30

40

50

(imidocarb dipropionate)、インペネム-シラスタチンナトリウム、イミプラミン、乳酸イ  
 ナムリノン、インスリン、インターフェロンアルファ-2a(ヒト組換え型)、ヨウ化物(ナト  
 リウム/カリウム)、トコン(シロップ)、イボダートナトリウム、鉄デキストラン、イソフ  
 ルラン、イソプロテレノール、イソトレチノイン、イソキサプリン、イトラコナゾール、  
 イベルメクチン、カオリン/ペクチン、ケタミン、ケトコナゾール、ケトプロフェン、ケ  
 トロラクトロメタミン、ラクツロース、ロイプロリド、レバミソール、レベチルアセタム  
 、レボチロキシナトリウム、リドカイン、リンコマイシン、リオチロニンナトリウム、  
 リシノプリル、ロムスチン(CCNU)、ルフェヌロン、リジン、マグネシウム、マンニトール  
 、マルボフロキサシン、メクロレタミン、メクリジン、メクロフェナム酸、メドトミジン  
 、中鎖トリグリセリド、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メラルソ  
 ミン、メラトニン、メロキシカン、メルファラン、メペリジン、メルカプトプリン、メロ  
 ペネム、メトホルミン、メタドン、メタゾールアミド、マンデル酸/馬尿酸メテナミン、  
 メチマゾール、メチオニン、メトカルバモール、メトヘキシタールナトリウム、メトトレ  
 キサート、メトキシフルラン、メチレンブルー、メチルフェニデート、メチルプレドニゾ  
 ロン、メトクロプラミド、メトプロロール、メトロニダキソール、メキシレチン、ミボレ  
 ルロン、ミダゾラムミルベマイシンオキシム、鉱物油、ミノサイクリン、ミソプロストー  
 ル、ミトタン、ミトキサントロン、硫酸モルヒネ、モキシデクチン、ナロキソン、デカン  
 酸マンドロロン、ナプロキセン、麻薬性(オピエート)アゴニト鎮痛薬、硫酸ネオマイシン  
 、ネオスチグミン、ナイアシンアミド、ニタゾキサニド、ニテンピラム、ニトロフランチ  
 イン、ニトログリセリン、ニトロプルシドナトリウム、ニザチジン、ノボビオシンナト  
 リウム、ナイスタチン、酢酸オクトレオチド、オルサラジンナトリウム、オメプロゾール  
 、オندانセトロン、オピエート止痢薬、オルビフロキサシン、オキサシリンナトリウム  
 、オキサゼパム、塩化オキシブチニン(oxibutynin chloride)、オキシモルホン、オキシ  
 トレトラサイクリン、オキシトシン、パミドロン酸二ナトリウム、パンクレプリパーゼ、  
 臭化パンクロニウム、硫酸パロモマイシン、パロゼチン、ペンシラミン、一般情報ペニシ  
 リン、ペニシリンG、ペニシリンVカリウム、ペントゾシン、ペントバルビタールナトリウ  
 ム、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントキシフィリン、メシル酸ペルゴリド、フェノ  
 バルビタール、フェノキシベンザミン、フェイルブタゾン、フェニレフリン、フェニプロ  
 パノールアミン、フェニトインナトリウム、フェロモン、リン酸パレンテラール、フィト  
 ナジオン/ビタミンK-1、ピモベンダン、ピペラジン、ピルリマイシン、ピロキシカム、ポ  
 リ硫酸化グリコサミノグリカン、ポナズリル、塩化カリウム、塩化ブラリドキシム、ブラ  
 ゴシン、プレドニゾロン/プレドニゾン、プリミドン、プロカインアミド、プロカルバジ  
 ン、プロクロルペラジン、臭化プロパンテリン、プロピオニバクテリウム・アクネス(pro  
 pionibacterium acnes)注射薬、プロポホール、プロプラノロール、硫酸プロタミン、ブ  
 ソイドエフェドリン、サイリウム親水性粘漿薬、臭化ピリドスチグミン、マレイン酸ピリ  
 ラミン、ピリメタミン、キナクリン、キニジン、ラニチジン、リファンピン、s-アデノシ  
 ル-メチオニン(SAMe)、生理食塩水/浸透圧性緩下薬、セラメクチン、セレギリン/1-デブ  
 レニル、セルトラリン、セベラマー、セボフルラン、シリマリン/ミルク・シスル、炭酸  
 水素ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、スチボグルコン酸ナトリウム、硫酸  
 ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ソマトトロピン、ソタロール、スペクチノマイシン  
 、スピロラクトン、スタノゾロール、ストレプトキナーゼ、ストレプトゾシン、スッシ  
 マー、スクシニルコリンクロリド、スクラルファート、クエン酸スフェンタニル、スルフ  
 ザクロルピリダジンナトリウム、スルファジアジン/トリメトロプリム、スルファメトキ  
 サゾール/トリメトロプリム、スルファジメトキシシン、スルファジメトキシシン/オルメトプ  
 リム、スルファサラジン、タウリン、テボキサリン、テルピナフリン、硫酸テルブタリン  
 、テストステロン、テトラサイクリン、チアセトアルサミドナトリウム、チアミン、チオ  
 グアニン、チオペンタールナトリウム、チオテバ、チロトロピン、チアムリン、チカルシ  
 リン二ナトリウム、チレタミン/ゾラゼパム、チルモクシン、チオプロニン、硫酸トブラ  
 マイシン、トカイニド、トラゾリン、テルフェナム酸、トピラマート、トラマドール、ト  
 リムシノロンアセトニド、トリエンチン、トリロスタン、酒石酸トリメブラキシシン(trime

10

20

30

40

50

praxine tartrate)w/プレドニゾロン、トリペレンナミン、チルオシン、ウルドシオール、バルプロ酸、パナジウム、バンコマイシン、バソプレッシン、臭化ベクロニウム、ベラパミル、硫酸ピンプラスチン、硫酸ピンクリスチン、ビタミンE/セレン、ワルファリンナトリウム、キシラジン、ヨヒンビン、ザフィルルカスト、ジドブジン(AZT)、酢酸亜鉛/硫酸亜鉛、ゾニサミド及びその混合物が挙げられる。

【0087】

背景セクションで上述したフェニルピラゾール等の他のアリアルピラゾール化合物が技術上周知であり、本発明の一実施形態では、本発明の1-アリアル-5-アルキルピラゾール化合物と併用するのに適している。このようなアリアルピラゾールの例としては、限定するものではないが、米国特許第6,001,384号；第6,010,710号；第6,083,519号；第6,096,329号；第6,174,540号；第6,685,954号及び第6,998,131号(全て参照によってその内容をここに援用し、それぞれMerial, Ltd., Duluth, GAに帰属する)に記載されているものが挙げられる。

10

本発明の別の実施形態では、殺ダニ剤、駆虫剤又は殺虫剤として作用する1種以上の大環状ラクトン又はラクタムを本発明の組成物に添加することができる。

大環状ラクトンとしては、限定するものではないが、エバメクチン、例えばアバメクチン、ジマデクチン、ドラメクチン、エマメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、レピメクチン、セラメクチン、ML-1,694,554及びミルベマイシン、例えばミルベメクチン、ミルベマイシンD、モキシデクチン及びネマデクチンが挙げられる。前記エバメクチン及びミルベマイシンの5-オキソ及び5-オキシム誘導体も挙げられる。アリアルピラゾール化合物と大環状ラクトンの組合せの例としては、限定するものではないが、米国特許第6,426,333号；第6,482,425号；第6,962,713号及び第6,998,131号(全て参照によってその内容をここに援用し、それぞれMerial, Ltd., Duluth, GAに帰属する)に記載されているものが挙げられる。

20

大環状ラクトン化合物は技術上周知であり、商業的に又は技術上周知の合成技術により容易に得ることができる。広く利用可能な技術及び商業的文献を参照されたい。エバメクチン、イベルメクチン及びアバメクチンについては、例えば、研究“ Ivermectin and Abamectin ”, 1989, by M.H. Fischer and H. Mroziak, William C. Campbell, published by Springer Verlag., 又はAlbers-Schonberg et al. (1981), “ Avermectins Structure Determination ”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221に言及することができる。ドラメクチンについては、“ Veterinary Parasitology ”, vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15を参考にすることができる。ミルベマイシンについては、とりわけ、Davies H.G. et al., 1986, “ Avermectins and Milbemycins ”, Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mroziak H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, 米国特許第4,134,973号及びEP 0 677 054に言及し得る。

30

大環状ラクトンは天然物又はその半合成誘導体である。エバメクチン及びミルベマイシンの構造は、例えば、複雑な16員大環状ラクトン環を共有することによって密接に関連している。天然物エバメクチンは米国特許第4,310,519号に開示され、22,23-ジヒドロエバメクチン化合物は米国特許第4,199,569号に開示されている。とりわけ、米国特許第4,468,390号、第5,824,653号、EP 0 007 812 A1、英国特許明細書1 390 336、EP 0 002 916、及びニュージーランド特許第237 086号にも言及する。天然に存在するミルベマイシンは米国特許第3,950,360号並びに“ The Merck Index ” 12<sup>th</sup> ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996)で引用されている種々の文献に記載されている。ラチデクチン(Latidectin)は“ International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) ”, WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003)に記載されている。これらの分類の化合物の半合成誘導体は技術上周知であり、例えば、米国特許第5,077,308号、第4,859,657号、第4,963,582号、第4,855,317号、第4,871,719号、第4,874,749号、第4,427,663号、第4,310,519号、第4,199,569号、第5,055,596号、第4,973,711号、第4,978,677号、第4,920,148号及びEP 0 667 054に記載されている。

40

50

## 【 0 0 8 8 】

本発明の別の実施形態では、昆虫成長調整剤(IGR)として知られる殺ダニ剤又は殺虫剤を本発明の組成物に添加することもできる。この群に属する化合物は実務家には周知であり、広範な種々の化学薬品分類に相当する。これらの化合物は全て害虫の発生又は成長を妨害することによって作用する。昆虫成長調整剤は、例えば、米国特許第3,748,356号、第3,818,047号、第4,225,598号、第4,798,837号、第4,751,225号、EP 0 179 022又はU.K. 2 140 010並びに米国特許第6,096,329号及び第6,685,954号(全て参照によってその内容をここに援用する)に記載されている。使用に適したIGRとしては、限定するものではないが、メトプレン、ピリプロキシフェン、ヒドロプレン、シロマジン、フルアズロン、ルフエヌロン、ノバルロン、ピレスロイド、ホルムアミジン、例えばアミトラズ、1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素、及びノバルロンが挙げられる。

10

本発明のさらに別の実施形態では、成虫駆除殺虫剤及び殺ダニ剤を本発明の組成物に添加することもできる。これらにはピレトリン(シネリンI、シネリンII、ジャスモリンI、ジャスモリンII、ピレトリンI、ピレトリンII及びその混合物が挙げられる)及びピレスロイド、及びカルバメート(限定するものではないが、ベノミル、カルバノラート、カルバリル、カルボフラン、メスチオカルブ(meththiocarb)、メトールカルブ、プロマシル、プロポキスル、アルジカルブ、プトカルボキシム、オキサミル、チオカルボキシム及びチオファノックスが挙げられる)が含まれる。

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は1種以上の抗線虫薬を含んでよく、これには、限定するものではないが、ベンズイミダゾール、イミダゾチアゾール、テトラヒドロピリミジン、有機リン酸分類の化合物の活性薬が挙げられる。いくつかの実施形態では、限定するものではないが、チアベンダゾール、カンベンダゾール、パルベンダゾール、オキシベンダゾール、メベンダゾール、フルベンダゾール、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾール、アルベンダゾール、シクロベンダゾール、フェバンテル、チオファネートとそのo,o-ジメチル類似体を含めたベンズイミダゾールを本組成物に含めてよい。

20

他の実施形態では、本組成物はイミダゾチアゾール化合物を含んでよく、これには、限定するものではないが、テトラミソール、レバミソール及びプタミソールが含まれる。さらに他の実施形態では、本発明の組成物はテトラヒドロピリミジン活性薬を含んでよく、これには、限定するものではないが、ピランテル、オキサテル、及びモランテルが含まれる。適切な有機リン酸系活性薬としては、限定するものではないが、クマホス、トリクロルホン、ハロキソン、ナフタロホス及びジクロルボス、ヘプテノホス、メビンホス、モノクロトホス、TEPP、及びテトラクロルピンホスが挙げられる。

30

他の実施形態では、本組成物は抗線虫薬化合物フェノチアジン、中性化合物として及び種々の塩形のピペラジン、ジエチルカルバマジン、フェノール、例えばジオスフェノール(disophenol)、ヒ素剤、例えばアルセナマイド、エタノールアミン、例えばベフェニウム、テニウムクロシラート(thenium closylate)、及びメチリジン(methyridine)；シアニン色素、例えば塩化ピルビニウム、パモ酸ピルビニウム及びヨウ化ジチアザニン；イソチオシアネート、例えばビトスカナート(bitoscanate)、スラミンナトリウム、フタロフィン(phthalofyne)、及び種々の天然物、例えば、限定するものではないがハイグロマイシンB、-サントニン及びカイニン酸が挙げられる。

40

他の実施形態では、本発明の組成物は抗吸虫(antitrematodal)剤を含んでよい。好適な抗吸虫剤としては、限定するものではないが、ミラシル(miracil)、例えばミラシルD及びミラサン(mirasan)；プラジカンテル、クロナゼパムとその3-メチル誘導体、オルチプラズ、ルカントン、ヒカントン、オキサムニキン、アモスカナート、ニリダゾール、ニトロキシニル、技術上周知の種々のビスフェノール化合物、例えばヘキサクロロフェン、ピチオノール、ピチオノールスルホキシド及びメニクロホラン；種々のサリチルアニリド化合物、例えばトリプロムサラン、オキシクロザニド、クリオキサニド、ラホキサニド、プロチアニド、プロモキサニド及びクロサンテル；トリクラベンダゾール、ジアンフェネチド、クロルスロン、ヘトリン及びエメチンが挙げられる。

50

本発明の組成物に抗条虫性化合物を有利に使用することができ、これには、限定するものではないが、種々の塩形のアレコリン、プンアミジン、ニクロスアミド、ニトロスカナート、パロモマイシン及びパロモマイシンIIが含まれる。

さらに他の実施形態では、本発明の組成物は、節足動物寄生虫に対して有効な他の活性薬を含んでよい。好適な活性薬としては、限定するものではないが、プロモシクレン、クロルダン、DDT、エンドスルファン、リンダン、メトキシクロル、トキサフェン、プロモホス、プロモホス-エチル、カルボフェノチオン、クロルフェンビンホス、クロルピリホス、クロトキシホス、シチオアート、ダイアジノン、ジクロレンチオン、ジメトエート(dimethoate)、ジオキサチオン、エチオン、ファンフル、フェニトロチオン、フェンチオン、ホスピラート、ヨードフェンホス、マラチオン、ナレッド、ホサロン、ホスメット、ホキシム、プロペタンホス、ロンネル、スチロホス、アレトリン、シハロトリン、シベルメトリン、デルタメトリン、フェンバレラート、フルシトリナート、ベルメトリン、フェノトリン、ピレトリン、レスメトリン、安息香酸ベンジル、二硫化炭素、クロタミトン、ジフルベンズロン、ジフェニルアミン、ジスルフィラム、イソボルニルチオシアナトアセタート、メトロプレン、モノスルフィラム、ピレノニルブトキシド、ロテノン、酢酸トリフェニルすず、水酸化トリフェニルすず、ディート、フタル酸ジメチル、及び化合物1,5a,6,9,9a,9b-ヘキサヒドロ-4a(4H)-ジベンゾフランカルボキシアリデヒド(MGK-11)、2-(2-エチルヘキシル)-3a,4,7,7a-テトラヒドロ-4,7-メタノ-1H-イソインドール-1,3(2H)ジオン(MGK-264)、ジプロピル-2,5-ピリジンジカルボキシラート(MGK-326)及び2-(オクチルチオ)エタノール(MGK-874)挙げられる。

本発明の化合物と組み合わせて組成物を形成できる抗寄生虫薬は生理学的に活性なペプチド又はタンパク質であってよく、限定するものではないが、デブシペプチドが挙げられ、これは神経筋接合部でセクレチン受容体ファミリーに属するシナプス前受容体を刺激することによって作用し、結果として寄生虫の麻痺及び死をもたらす。デブシペプチドの一実施形態では、デブシペプチドはエモデブシド(emodepside)である(Willson et al., Parasitology, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86参照)。

本発明の化合物と組み合わせて組成物を形成できる殺虫剤は置換ピリジルメチル誘導体化合物、例えばイミダクロプリドであり得る。この分類の薬剤については上述してあり、例えば、米国特許第4,742,060号又はEP 0 892 060に記載されている。昆虫の特定の感染を治療するためにどの個々の化合物を発明製剤に使用できるかを決定することは十分に実務家のスキルレベルの範囲内であろう。

特定の実施形態では、本発明の組成物と併用できる殺虫剤はセミカルバゾン、例えばメタフルメゾンである。

別の実施形態では、本発明の組成物は有利にはイソキサゾリン分類の1種以上の化合物を含むことができる。これらの活性薬はWO 2007/079162、WO 2007/075459及びUS 2009/0133319、WO 2007/070606及びUS 2009/0143410、WO 2009/003075、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2005/085216及びUS 2007/0066617及びWO 2008/122375(全て参照によってその内容全体をここに援用する)に記載されている。

本発明の別の実施形態では、ノズリスポル酸とその誘導体(既知の殺ダニ剤、駆虫剤、抗寄生虫剤及び殺虫剤の分類)を本発明の組成物に添加することができる。これらの化合物を用いてヒト及び動物の感染を治療又は予防する。これらの化合物は、例えば、米国特許第5,399,582号、第5,962,499号、第6,221,894号及び第6,399,786号(全て参照によってその内容全体をここに援用する)に記載されている。本組成物は、上記で引用した文献に記載のもの等、全ての立体異性体を含め、当技術分野で既知の1種以上のノズリスポル酸誘導体を包含し得る。

#### 【0089】

別の実施形態では、アミノアセトニトリル分類(AAD)の駆虫性化合物、例えばモネパンテル(monepantel)(ZOLVIX)等を本発明の組成物に添加することができる。これらの化合物は、例えば、WO 2004/024704; Sager et al., Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., Nature vol. 452, 13 March 2008, 176-181に記載されている。

本発明の組成物は、アリーールオアゾール(aryloazol)-2-イルシアノエチルアミノ化合物、例えばSolllらのUS 2008/0312272 (その内容全体をここに援用する)、及び2009年10月20日に提出された米国特許出願第12/582,486号(参照によってその内容をここに援用する)に記載されているように、これらの化合物のチオアミド誘導体を含んでもよい。

本発明の組成物は、パラヘルクアミド化合物及びこれらの化合物の誘導体と併用してもよく、これにはデルクアンテル(derquantel)(Ostlind et al., Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; 及びOstlind et al., Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408参照)が挙げられる。パラヘルクアミドファミリーの化合物は、特定の寄生虫に対して活性を有するスピロジオキセピノ(spirodioxepino)インドール核を含む既知分類の化合物である(Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, and J. Antibiotics 1991, 44, 492参照)。さらに、構造的に関連するマルクホルチン(marcfortine)ファミリーの化合物、例えばマルクホルチンA~Cも知られており、本発明の製剤と併用することができる(J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 and Tet. Lett. 1981, 22, 1977参照)。パラヘルクアミド誘導体へのさらなる言及は、例えばWO 91/09961、WO 92/22555、WO 97/03988、WO 01/076370、WO 09/004432、米国特許第5,703,078号及び米国特許第5,750,695号(全て参照によってその内容全体をここに援用する)で見つけられる。

#### 【0090】

一般に、追加活性薬は約0.1 µg ~ 約1000mgの用量で含まれる。最も典型的には、追加活性薬を約10 µg ~ 約500mg、約1mg ~ 約300mg、約10mg ~ 約200mg又は約10mg ~ 約100mgの用量で含めてよい。本発明の一実施形態では、追加活性薬は約1 µg ~ 約10mgの用量で含まれる。本発明の他の実施形態では、追加活性薬を約5 µg/kg ~ 約50mg/kg(動物の体重)の用量で含めてよい。他の実施形態では、追加活性薬は約0.01mg/kg ~ 約30mg/kg、約0.1mg/kg ~ 約20mg/kg、又は約0.1mg/kg ~ 約10mg/kg(動物の体重)の用量で存在し得る。他の実施形態では、追加活性薬は約5 µg/kg ~ 約200 µg/kg又は約0.1mg/kg ~ 約1mg/kg(動物の体重)の用量で存在し得る。本発明のさらに別の実施形態では、追加活性薬は約0.5mg/kg ~ 約50mg/kgの用量で含まれる。

N-アリーール-ピラゾール化合物/ホルムアミジン化合物と追加活性薬の組合せの質量による比率は、例えば約1/10,000 ~ 約10,000/1である。さらに典型的には、比率は、約1/100 ~ 約10,000/1、約1/1 ~ 約1,000/1、又は約5/1 ~ 約10,000/1、又は約5/1 ~ 約1,000/1の質量による比率である。しかしながら、当業者は、意図した宿主及びその用途に適したN-アリーール-ピラゾール化合物/置換イミダゾール化合物と追加活性薬の比を選択できるであろう。

任意に、本発明のいずれの組成物にも香料を添加することができる。本発明に有用な香料としては、限定するものではないが、以下のものが挙げられる。

(i)カルボン酸エステル、例えば酢酸オクチル、酢酸イソアミル、酢酸イソプロピル及び酢酸イソブチル;

(ii)香油、例えばラベンダー油。

#### 【0091】

本発明の組成物は、適量のN-アリーール-ピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物、獣医薬的に許容できる溶媒及び任意選択的に結晶化抑制剤、膜形成剤、匂い放散促進剤等を混合して本発明の組成物を形成することによって製造される。組成物の種々の形態(例えば、錠剤、ペースト剤、ポアオン、スポットオン、首輪等)は、当業者に既知の一般的な製剤テキスト、例えばRemington - The Science and Practice of Pharmacy (第21版)(2005)、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第11版)(2005)及びAnsel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (第8版)(Allen et al., Lippincott Williams & Wilkins, (2005)編集)に記載されているこれらの形態の作製に関する記述による上記これらの形態の製造方法に従って得ることが出来る。

発明製剤は、他の不活性な成分、例えば抗酸化剤、保存料、又はpH安定剤等を含有し得

る。これらの化合物は製剤技術分野で周知である。抗酸化剤、例えば トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、フマル酸、リンゴ酸、アスコルビン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム(sodium metabisulfate)、没食子酸n-プロピル、BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール)、BHT(ブチル化ヒドロキシトルエン)、モノチオグリセロール等を本製剤に添加してよい。抗酸化剤は一般的に製剤の総質量に基づいて約0.01~約2.0%の量で製剤に添加され、約0.05~約1.0%が特に好ましい。パラベン(メチルパラベン又はプロピルパラベン)等の保存料は適宜約0.01~約2.0%の範囲の量で製剤に使用され、約0.05~約1.0%の範囲が特に好ましい。他の保存料として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、プロノポール、ブチルパラベン、セトリミド、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クレゾール、エチルパラベン、イミド尿素(imidurea)、メチルパラベン、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ソルビン酸、チメロサル等が挙げられる。これらの化合物の範囲としては約0.01~約5%が挙げられる。

製剤のpHを安定化する化合物も企図される。この場合もやはり、該化合物は当技術分野の実務家によく知られており、これらの化合物の使用方法も周知である。緩衝系としては、例えば、酢酸/酢酸塩、リンゴ酸/リンゴ酸塩、クエン酸/クエン酸塩、酒石酸/酒石酸塩、乳酸/乳酸塩、リン酸/リン酸塩、グリシン/グリシン酸塩、トリス、グルタミン酸/グルタミン酸塩及び炭酸ナトリウムから成る群より選択される系が挙げられる。

本発明の組成物は、投与経路、例えば経口、非経口、局所等によって決まる抗寄生虫的に有効な量で投与される。本発明の一実施形態では、本発明の組成物をポアオン又はスポットオン製剤として投与する。

本発明の各態様では、本発明の化合物及び組成物を単一の害虫又はその組合せに対して適用することができる。

本発明の組成物は1-アリアルピラゾール化合物を置換イミダゾール化合物と共に含有し、これを既知方法で連続的に処置又は予防のために投与することができる。このように、有効量の化合物を処置又は予防が必要な動物に投与する。「有効量」は、動物に外寄生している寄生虫を根絶するか又はその数を減らすのに十分な量の本発明の組成物を意味する。一般的に、1~5日間で単回投与又は分割投与として体重1kg当たり約0.001~約100mgの用量を与えれば十分であるが、当然に、より多いか又は少ない投薬量範囲を必要とする場合があり、このような場合も本発明の範囲内である。個別の宿主及び寄生虫に適した特定の投与計画を決定することは実務家のルーチンスキルの十分に範囲内である。

ある処置実施形態では、処置は、単一の機会に、約0.001~約100mg/kgの1-アリアルピラゾール化合物及び置換イミダゾール化合物を含有する用量を動物に投与するように行なわれる。別の処置実施形態では、処置は、ポアオン、すぐに使える、スポットオン、スプレー等の直接局所投与型製剤による。より多くの量を動物の体の中又は上で非常に持続的に放出できるようにする。別の処置実施形態では、小型の鳥類その他の動物用の1-アリアルピラゾール及び置換イミダゾール化合物の量は約0.01mg/kgより多く、小型鳥類その他の動物の処置の別の実施形態では、1-アリアル-5-アルキルピラゾール化合物の量は約1~約100mg/kg(動物の体重)である。

#### 【0092】

本発明の溶液は、それ自体既知のいずれの手段を用いても投与可能であり、例えばアプリケータガン又は定量フラスコを用いて投与する。

ポアオン形態の組成物では、適用体積は約0.3~約100mL程度であり得る。他の実施形態では、ポアオン製剤の適用体積は約1ml~約100ml又は約1ml~約50mlであってよい。さらに他の実施形態では、体積は約5ml~約50ml又は約10ml~約100mlであってよい。

本発明の別の実施形態では、本発明のスポットオン製剤の適用は、溶液を哺乳類又は鳥類に適用する場合に持続性かつ広域スペクトルの効力を与えることもできる。スポットオン製剤は、動物の通常は両肩間のスポットへの間欠適用のための濃厚溶液、懸濁液、マイクロナエマルジョン又はエマルジョンの局所投与を可能にする(スポットオン型の溶液)。

さらに別の実施形態では、N-アリアル-ピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物を同一溶媒系内で併用することができる。

N-アリアル-ピラゾール化合物及び置換イミダゾール化合物の適用は、ノミ、マダニ及びコダニを含めた広範な寄生虫に対して効力を有すると予想される。1-アリアルピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物の適用がマダニに対する効力に関して相乗効果をもたらすことは驚きだった。

使用方法の一実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物を含む組成物は、マダニに対して少なくとも約43日間約80.0%以上の効力を有する。この使用方法の別の実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物を含む組成物は、マダニに対して少なくとも約43日間約90.0%以上の効力を有する。本発明のさらに別の実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物を含む組成物は、少なくとも約43日又はそれより長く約95%以上の効力を有する。本発明のさらに別の実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物を含む組成物は、少なくとも約43日又はそれより長く約96%以上の効力を有する。マダニに対する使用のこれらの各実施形態において、本発明のさらなる実施形態は、1-アリアルピラゾール化合物がフィプロニルであり；置換イミダゾール化合物が1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)である場合である。別の実施形態では、1-アリアルピラゾール化合物は5-アルキル置換1-アリアルピラゾール化合物であり、置換イミダゾール化合物は1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)である。

これらの実施形態の組成物の、1-アリアルピラゾールと置換イミダゾールについて同一の溶媒系から得られる相乗的な持続性効果は、1カ月(30日又は暦月)に1回又はまさに2カ月(60日又は2暦月)に1回でもその送達可能形態で組成物を適用できるようにする。

本発明の組成物で処置できる動物には、限定するものではないが、(野生又は飼慣らされた)鳥類及び哺乳類、例えば、家畜及びコンパニオン動物、例えばネコ、イヌ、ウマ、ニワトリ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シチメンチョウ及びウシが含まれる。本発明の一実施形態では、動物はネコ又はイヌである。

投与場所の一実施形態では、実質的に液体の担体中に単回適用、又は少数回の反復適用を可能にする形態で活性薬を含有する単一製剤を動物の局所領域、例えば両肩間にわたって動物に投与する。本発明の一実施形態では、局所領域は約10cm<sup>2</sup>以上の表面積を有する。本発明の別の実施形態では、局所領域は約5～約10cm<sup>2</sup>の表面積を有する。

【0093】

下記番号付きパラグラフにより本発明をさらに記述する。

1. 動物における寄生虫の外寄生を処置又は予防するための獣医薬製剤であって、下記：  
(a)下記式(IA)：

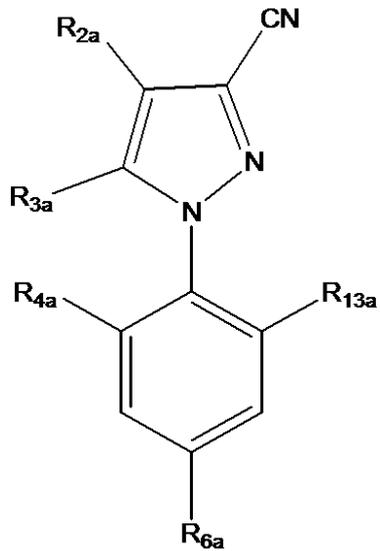
【0094】

10

20

30

【化19】



10

(IA)

【0095】

(式中：

R<sub>2a</sub> は -S(O)<sub>m</sub>R<sub>11a</sub> であり；R<sub>3a</sub> はメチル、エチル又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり；R<sub>4a</sub> はハロゲンであり；R<sub>6a</sub> はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はハロアルキルであり；R<sub>13a</sub> はハロゲンであり；R<sub>11a</sub> はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり；かつ

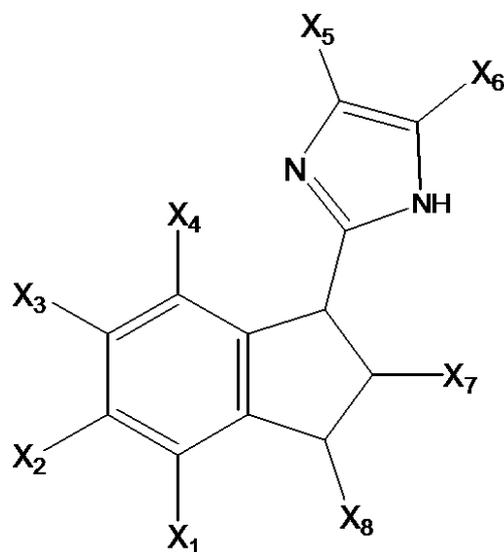
mは0、1又は2である)

の1-アール-5-アルキル若しくは5-ハロアルキルピラゾール又はその獣医薬的に許容できる塩；

(b)下記式(II)：

【0096】

【化20】



40

【0097】

(式中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>、X<sub>6</sub>、X<sub>7</sub>及びX<sub>8</sub>は表1の定義どおりである)

の置換イミダゾール化合物；

(c)獣医薬的に許容できる担体；及び

50

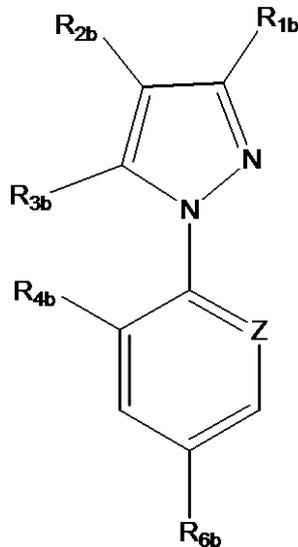
(d)任意選択的に結晶化抑制剤  
を含んでなる製剤。

2. 動物における寄生虫の外寄生を処置又は予防するための獣医薬製剤であって、下記：

(a)下記式(1B)：

【0098】

【化21】



10

20

(1B)

【0099】

(式中：

R<sub>1b</sub>はアルキル、CN又はハロゲンであり；

R<sub>2b</sub>はS(O)<sub>n</sub>R<sub>14b</sub>又は4,5-ジシアノイミダゾール-2-イル又はハロアルキルであり；

R<sub>14b</sub>はアルキル又はハロアルキルであり；

R<sub>3b</sub>は水素、ハロゲン、-NR<sub>7b</sub>R<sub>8b</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sub>9b</sub>、-C(O)R<sub>9b</sub>、-C(O)OR<sub>9b</sub>、アルキル、ハロアルキル、-OR<sub>10b</sub>又は-N=C(R<sub>11b</sub>)(R<sub>12b</sub>)であり；

R<sub>6b</sub>はハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、S(O)<sub>q</sub>CF<sub>3</sub>又はSF<sub>5</sub>基であり；

R<sub>7b</sub>及びR<sub>8b</sub>は独立に水素、アルキル、ハロアルキル、-C(O)アルキル、S(O)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、アシル又はアルコシカルボニルを表し；或いは

R<sub>7b</sub>とR<sub>8b</sub>が一緒に二価アルキレン基（任意に1又は2個の二価ヘテロ原子で中断されていてもよい）を形成してもよく；

R<sub>9b</sub>はアルキル又はハロアルキルであり；

R<sub>10b</sub>は水素、アルキル又はハロアルキルであり；

R<sub>11b</sub>は水素又はアルキル基であり；

R<sub>12b</sub>は任意に置換されていてもよいアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアリール基であり；

R<sub>4b</sub>及びR<sub>13b</sub>は互いに独立に、水素、ハロゲン、CN又はNO<sub>2</sub>を表し；

m、n、q及びrは互いに独立に、0、1又は2に等しい整数を表し；かつ

Zは三価の窒素原子又はC-R<sub>13b</sub>基（炭素原子の他の3つの原子価は芳香環の一部を形成する）を表す）

の1-アリール-5-アルキル若しくは5-ハロアルキルピラゾール又はその獣医薬的に許容できる塩；

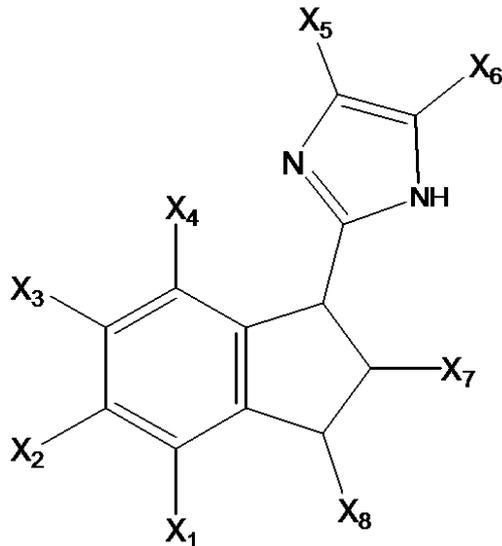
(b)下記式(11)：

【0100】

30

40

## 【化22】



10

## 【0101】

(式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 及び $X_8$ は表1の定義どおりである)

の置換イミダゾール化合物；

(c) 獣医薬的に許容できる担体；及び

20

(d) 任意選択的に結晶化抑制剤

を含んでなる製剤。

## 3. 式中：

$R_{1b}$ がメチル、CN又はハロゲンであり；

$R_{2b}$ が $S(O)_n R_{14b}$ であり；

$R_{14b}$ が $C_1$ - $C_6$ -アルキル又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキルであり；

$R_{3b}$ が $-NR_{7b}R_{8b}$ であり、

$R_{7b}$ 及び $R_{8b}$ が独立に水素、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、 $-C(O)C_1$ - $C_6$ -アルキル

、 $-S(O)_r CF_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ -アシル又は $C_1$ - $C_6$ -アルコキシカルボニル基を表し；

$R_{6b}$ がハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルコキシであり；

30

$m$ 、 $n$ 、 $q$ 及び $r$ がそれぞれ独立に、0又は1に等しい整数を表し；かつ

$Z$ が $C-R_{13b}$ 基である、

パラグラフ2の組成物。

## 4. 式中：

$R_{1b}$ がメチル、CN又はハロゲンであり；

$R_{2b}$ が $S(O)_n R_{14b}$ であり；

$R_{14b}$ が $C_1$ - $C_6$ -アルキル又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキルであり；

$R_{3b}$ がアルキル又はハロアルキルであり；

$R_{6b}$ がハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルコキシであり；

$m$ 、 $n$ 、 $q$ 及び $r$ がそれぞれ独立に、0又は1に等しい整数を表し；かつ

40

$Z$ が $C-R_{13b}$ 基である、

パラグラフ2の組成物。

## 【0102】

5. 獣医薬的に許容できる担体がアセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコール $n$ -ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン、 $N$ -メチルピロリドン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル

50

、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、アミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、又はその任意の組合せを含む、パラグラフ1又は2の組成物。

6. 獣医薬的に許容できる担体がアリールエーテル、アルコキシベンゼン化合物；脂肪族カルボン酸エステル、芳香族カルボン酸エステル、脂肪族ケトン、環状ケトン、又はその混合物を含む、パラグラフ1又は2の組成物。

7. 獣医薬的に許容できる担体がメトキシベンゼン、酢酸ブチル、酢酸ベンジル、メチルイソブチルケトン、安息香酸エチル、安息香酸ベンジル、酢酸オクチル、又はその混合物を含む、パラグラフ1又は2の組成物。

8. 獣医薬的に許容できる担体が、約2～約30の比誘電率を有する非プロトン性溶媒を含む、パラグラフ1又は2の組成物。

10

9. 約2～約30の比誘電率を有する少なくとも1種のプロトン性溶媒がC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、安息香酸C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルエステル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>飽和脂肪族ケトン、又はその混合物である、パラグラフ8の組成物。

10. 動物における寄生虫の外寄生の治療及び予防用組成物であって、1-アリールピラゾール化合物フィプロニルと、置換イミダゾール化合物1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-4-メチル-1H-インデン-1-イル)と、少なくとも1種の獣医薬的に許容できる担体と、任意選択的に結晶化抑制剤とを含んでなる組成物。

11. 動物における寄生虫の外寄生の治療及び予防用組成物であって、1-アリールピラゾール化合物フィプロニルと、置換イミダゾール化合物1H-イミダゾール,2-(2,3-ジヒドロ-7-メチル-1H-インデン-1-イル)と、少なくとも1種の獣医薬的に許容できる担体と、任意選択的に結晶化抑制剤とを含んでなる組成物。

20

12. 動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防方法であって、それが必要な動物に有効量のパラグラフ1又は2の組成物を投与する工程を含む方法。

13. 1-アリールピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物を同時に投与する、パラグラフ12の方法。

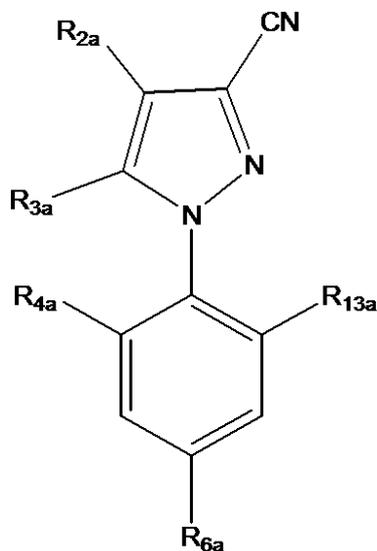
14. 動物における寄生虫の外寄生を処置又は予防するための獣医薬製剤であって、下記：

(a)下記式(IA)：

【0103】

30

【化23】



40

(IA)

【0104】

(式中：

R<sub>2a</sub> は -S(O)<sub>m</sub>R<sub>11a</sub> であり；

50

$R_{3a}$  はメチル、エチル又は $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり；

$R_{4a}$  はハロゲンであり；

$R_{6a}$  は $C_1$ - $C_4$ アルキル又はハロアルキルであり；

$R_{13a}$  はハロゲンであり；

$R_{11a}$  は $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり；かつ

$m$ は0、1又は2である)

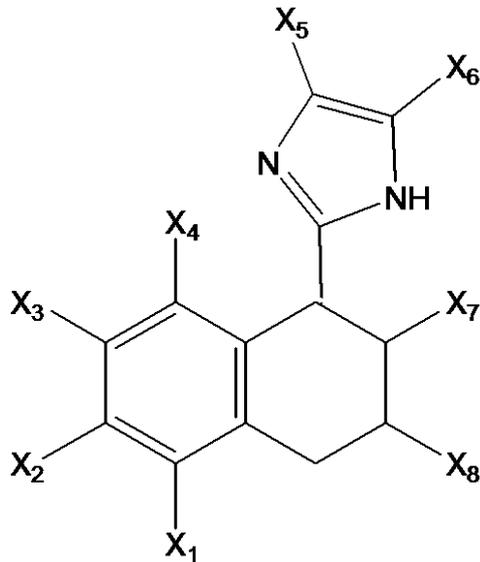
の1-アリール-5-アルキル若しくは5-ハロアルキルピラゾール又はその獣医薬的に許容できる塩；

(b)下記式(III)：

【0105】

【化24】

10



20

(III)

【0106】

(式中：

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 及び $X_8$ は上表2で詳述したとおりである)

30

の少なくとも1種の置換イミダゾール化合物；

(c)獣医薬的に許容できる担体；及び

(d)任意選択的に1種以上の結晶化抑制剤

を含んでなる製剤。

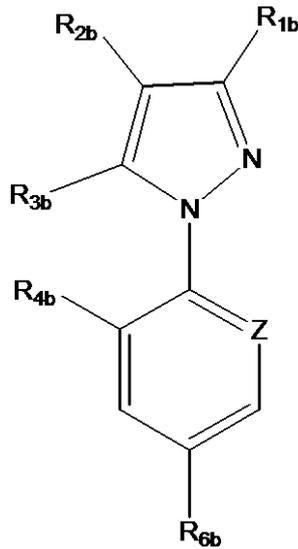
15. 動物における寄生虫の外寄生を処置又は予防するための獣医薬製剤であって、下記

：

(a)下記式(1B)：

【0107】

## 【化25】



10

(IB)

## 【0108】

(式中：

R<sub>1b</sub>はアルキル、CN又はハロゲンであり；

20

R<sub>2b</sub>はS(O)<sub>n</sub>R<sub>14b</sub>又は4,5-ジシアノイミダゾール-2-イル又はハロアルキルであり；R<sub>14b</sub>はアルキル又はハロアルキルであり；R<sub>3b</sub>は水素、ハロゲン、-NR<sub>7b</sub>R<sub>8b</sub>、-S(O)<sub>m</sub>R<sub>9b</sub>、-C(O)R<sub>9b</sub>、-C(O)OR<sub>9b</sub>、アルキル、ハロアルキル、-OR<sub>10b</sub>又は-N=C(R<sub>11b</sub>)(R<sub>12b</sub>)であり；R<sub>6b</sub>はハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、S(O)<sub>q</sub>CF<sub>3</sub>又はSF<sub>5</sub>基であり；R<sub>7b</sub>及びR<sub>8b</sub>は独立に水素、アルキル、ハロアルキル、-C(O)アルキル、S(O)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub>、アシル又はアルコキシカルボニルを表し；或いはR<sub>7b</sub>とR<sub>8b</sub>が一緒に二価アルキレン基（任意に1又は2個の二価ヘテロ原子で中断されていてもよい）を形成してもよく；R<sub>9b</sub>はアルキル又はハロアルキルであり；

30

R<sub>10b</sub>は水素、アルキル又はハロアルキルであり；R<sub>11b</sub>は水素又はアルキル基であり；R<sub>12b</sub>は任意に置換されていてもよいアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアリール基であり；R<sub>4b</sub>及びR<sub>13b</sub>は互いに独立に、水素、ハロゲン、CN又はNO<sub>2</sub>を表し；

m、n、q及びrは互いに独立に、0、1又は2に等しい整数を表し；かつ

Zは三価の窒素原子又はC-R<sub>13b</sub>基（炭素原子の他の3つの原子価は芳香環の一部を形成する）を表す）

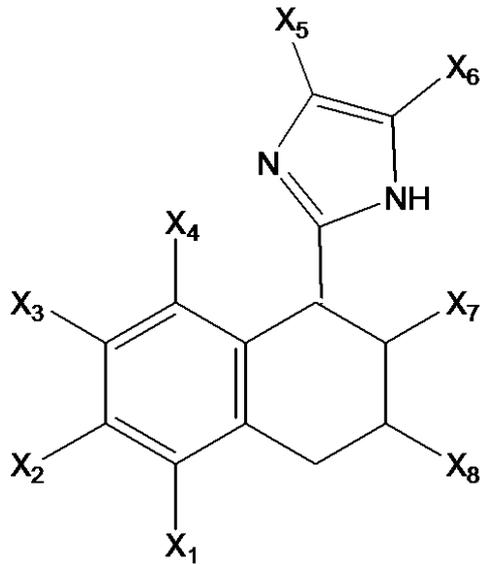
の1-アリール-5-アルキル若しくは5-ハロアルキルピラゾール又はその獣医薬的に許容できる塩；

40

(b)下記式(III)：

## 【0109】

## 【化26】



(III)

10

## 【0110】

(式中：

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 及び $X_8$ は上表2で詳述したとおりである)

20

の少なくとも1種の置換イミダゾール化合物；

(c) 獣医薬的に許容できる担体；及び

(d) 任意選択的に1種以上の結晶化抑制剤を含んでなる製剤。

16. 式中：

$R_{1b}$ がメチル、CN又はハロゲンであり；

$R_{2b}$ が $S(O)_n R_{14b}$ であり；

$R_{14b}$ が $C_1$ - $C_6$ -アルキル又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキルであり；

$R_{3b}$ が $-NR_{7b}R_{8b}$ であり；

$R_{7b}$ 及び $R_{8b}$ が独立に水素、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、 $-C(O)C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $-S(O)_r CF_3$ 、 $C_1$ - $C_6$ -アシル又は $C_1$ - $C_6$ -アルコキシカルボニル基を表し；

30

$R_{6b}$ がハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルコキシであり；

$m$ 、 $n$ 、 $q$ 及び $r$ が互いに独立に、0又は1に等しい整数を表し；かつ

$Z$ が $C-R_{13b}$ 基である、

パラグラフ15の組成物。

17. 式中：

$R_{1b}$ がメチル、CN又はハロゲンであり；

$R_{2b}$ が $S(O)_n R_{14b}$ であり；

$R_{14b}$ が $C_1$ - $C_6$ -アルキル又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキルであり；

$R_{3b}$ がアルキル又はハロアルキルであり；

40

$R_{6b}$ がハロゲン、 $C_1$ - $C_6$ -ハロアルキル、又は $C_1$ - $C_6$ -ハロアルコキシであり；

$m$ 、 $n$ 、 $q$ 及び $r$ が互いに独立に、0又は1に等しい整数を表し；かつ

$Z$ が $C-R_{13b}$ 基である、

パラグラフ2の組成物。

## 【0111】

18. 獣医薬的に許容できる担体がアセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エタノール、イソプロパノール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソプロピル、ブチルジグリコール、ジプロピレングリコール $n$ -ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコールモノメチル

50

エーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、2-ピロリドン、N-メチルピロリドン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、トリアセチン、酢酸ブチル、酢酸オクチル、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、アミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、又はその任意の組合せを含む、パラグラフ14又は15の組成物。

19. 獣医薬的に許容できる担体がアリールエーテル、アルコキシベンゼン化合物；脂肪族カルボン酸エステル、芳香族カルボン酸エステル、脂肪族ケトン、環状ケトン、又はその混合物を含む、パラグラフ14又は15の組成物。

20. 獣医薬的に許容できる担体がメトキシベンゼン、酢酸ブチル、酢酸ベンジル、メチルイソブチルケトン、安息香酸エチル、安息香酸ベンジル、酢酸オクチル、又はその混合物を含む、パラグラフ14又は15の組成物。

10

21. 獣医薬的に許容できる担体が、約2～約30の比誘電率を有する非プロトン性溶媒を含む、パラグラフ14又は15の組成物。

22. 約2～約30の比誘電率を有する少なくとも1種の非プロトン性溶媒が $C_1$ - $C_{10}$ カルボン酸エステル、フェニルカルボン酸エステル、カルボン酸ベンジルエステル、安息香酸 $C_1$ - $C_4$ アルキルエステル、 $C_1$ - $C_6$ 飽和脂肪族ケトン、又はその混合物である、パラグラフ21の組成物。

23. 動物における寄生虫の外寄生の治療及び予防用組成物であって、1-アリールピラゾール化合物フィプロニルと、置換イミダゾール化合物2-(5,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾールと、少なくとも1種の獣医薬的に許容できる担体と、任意選択的に結晶化抑制剤とを含んでなる組成物。

20

24. 動物における寄生虫の外寄生の治療又は予防方法であって、それが必要な動物に有効量のパラグラフ23の組成物を投与する工程を含む方法。

25. 1-アリールピラゾール化合物と置換イミダゾール化合物を同時に投与する、パラグラフ24の方法。

#### 【0112】

このように本発明の種々の実施形態を詳述したが、本発明の精神又は範囲を逸脱することなく、上記パラグラフで定義した本発明の多くの明白な変形が考えられるので、本発明は上記説明で述べた特定の詳細に限定されないものと解釈すべきである。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 K 47/16	(2006.01)	A 6 1 K	47/16	
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20	
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 P 33/14	(2006.01)	A 6 1 P	33/14	
A 0 1 P 7/02	(2006.01)	A 0 1 P	7/02	
A 0 1 N 43/56	(2006.01)	A 0 1 N	43/56	F
A 0 1 N 43/50	(2006.01)	A 0 1 N	43/50	L

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 メン チャールズ キュー

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 0 9 7 ジョンズ クリーク ベルクレスト ドライブ 7  
1 5 8

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 特表2007-517782(JP,A)

特表2011-504934(JP,A)

特表2005-523925(JP,A)

特開2011-157355(JP,A)

PRULLAGE, Joseph B. et al., The combined mode of action of fipronil and amitraz on the  
motility of Phipicephalus sanguineus, Veterinary Parasitology, 2011年, Vol.179, N  
o.4, p.302-310

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 0 1 N

A 6 1 K

CAplus/REGISTRY/MARPAT/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)