



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **100851**

(13) **C2**

(51) МПК

**A01N 53/02** (2006.01)  
**A01N 47/02** (2006.01)  
**A01N 43/56** (2006.01)  
**A01N 25/02** (2006.01)  
**A01P 7/02** (2006.01)  
**A01P 7/04** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01)  
**A61K 47/08** (2006.01)  
**A61K 47/22** (2006.01)  
**A01N 43/28** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2009 07824**  
(22) Дата подання заявки: **14.12.2007**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **11.02.2013**  
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **10 2006 061 538.7**  
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **27.12.2006**  
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **DE**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.08.2009, Бюл.№ 16**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.02.2013, Бюл.№ 3**  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/EP2007/010981, 14.12.2007**

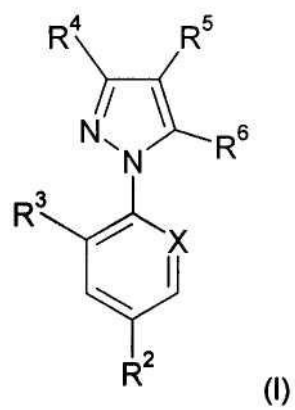
(72) Винахідник(и):  
**Сірінян Кіркор (TR/DE), Турберг Андреас (DE)**  
(73) Власник(и):  
**БАСР ІНТЕЛЛЕКЧУЕЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Germany (DE)**  
(74) Представник:  
**Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4**  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
**WO 96/16543 A (RHONE-POULENC AGROCHIMIE [FR]; MIZUTANI TAKAAKI [JP]; IKEDA MICHINIKO), 06.06.1996**  
**WO 2004/098290 A (BAYER HEALTHCARE AG [DE]; SIRINYAN KIRKOR [DE]; TURBERG ANDREAS [DE]), 18.11.2004**  
**US 6395765 B1 (ETCHEGARAY JEAN PIERRE [FR]), 28.05.2002**  
**WO 2005/048713 A (BAYER CROPS SCIENCE AG [DE]; FUNKE CHRISTIAN [DE]; FISCHER REINER [DE]), 02.06.2005**  
**US 5516787 A (TAKADA YOJI [JP]), 14.05.1996**  
**US 2003/187029 A1 (VALDEZ LEOPOLDO [PH] ET AL), 02.10.2003**

UA 100851 C2

## (54) ЗАСІБ ДЛЯ БОРОТЬБИ З ПАРАЗИТАМИ НА ТВАРИНАХ

### (57) Реферат:

Винахід стосується нових засобів для боротьби з паразитами у тварин, що містять N-арилпіразол, а також піретроїд у композиції, що включає аліфатичні, циклічні карбонати та аліфатичні циклічні або ациклічні поліетери.



Винахід належить до нових засобів для боротьби з паразитами у тварин, що містять N-арилпіразол, а також піретроїд у композиції, що включає аліфатичні, циклічні карбонати та аліфатичні циклічні або ациклічні поліетери.

N-арилпіразоли, а також їх висока інсектицидна та акарицид на активність відомі з US 2006014802 A1, WO2005090313 A1, FR2834288 A1, WO09828277, US06069157, WO200031043, DE19824487, WO09804530, WO09962903, EP00933363, EP00911329, WO09856767, US05814652, WO09845274, WO9840359, WO09828279, WO09828278, DE19650197, WO09824767, EP00846686, EP00839809, WO09728126, EP00780378, GB02308365, US05629335, WO09639389, US05556873, EP00659745, US05321040, EP00511845, EP-A-234119, EP-A-295117 та WO 98/24769. Незважаючи на велику кількість заявок з численними структурами N-арилпіразолу, існує один переважний тип структури, який за багатьма показниками при порівнянні проявляє кращу дію. 1-[2,6-дихлоро-4-(трифторметил)феніл]-3-ціано-4-[(трифторметил)сульфініл]-5-амінопіразол (міжнародна загальноприйнята назва (INN): фіпроніл) загалом відомий як найефективніша сполука у цьому класі при боротьбі з більшістю паразитів.

Вже понад 10 років N-арилпіразоли використовують як засоби проти ектопаразитів (Hunter, J.S., III, D.M. Keister and P. Jeannin. 1994. Fipronil: A new compound for animal health. Proc. Amer. Assoc. Vet. Parasitol. 39th Ann. Mtg. San Francisco, CA. Pg. 48.). Вони відрізняються гарним і широким спектром дії та прийнятною сумісністю. Відомо, що існуючі композиції з високим вмістом DEE (транскутол) містять сильний трансдермальний компонент (FR 1996-11446 A; інструкція з техніки безпеки: ISO/DIS 11014/29 CFR 1910.1200/ANSI Z400.1, дата друку 10/23/2001: FRONTLINE® TOP SPOT™: фіпроніл 9,7 % ваг/ваг.). Таким чином за допомогою композиції полегшується проникнення у сальну залозу та шари епітелію (Skin distribution of fipronil by microautoradiography following topical administration to the beagle dog. Cochet, Pascal; Birckel, P.; Bromet-Petit, M.; Bromet, N.; Weil, A.; European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics (1997), 22(3), 211-216.). Висока концентрація у сальних залозах може через виділення шкірного сала із сальних залоз сприяти збільшенню періоду доступності активної речовини, коли активна речовина поглинається разом з іншими компонентами. Однак у випадку звичайних композицій можливим є потрапляння N-арилпіразолів у кровообіг, оскільки кожен волоссяний фолікул має кровоносну судину і тому дуже тонкий бар'єр відділяє фолікулу від кровообігу (Transfollicular drug delivery - Is it a reality? Meidan, Victor M.; Bonner, Michael C; Michniak, Bozena B.; International Journal of Pharmaceutics (2005), 306(1-2), 1-14). Таким чином доступність активної речовини на тварини обмежена у часі та концентрацій, оскільки активна речовина потрапляє у систему кровообігу і таким чином її доступна концентрація в шкірному салі зменшується.

Крім того відомо, що активність N-арилпіразолів при використанні для боротьби з родом Ixodes є слабшою, ніж при використанні у боротьбі з іншими родами кліщів (Endris RG, Matthewson, Cooke D & Amodie D (2000). Relency and efficacy of 65 % permethrin and 9.7 % fipronil against Ixodes ricinus. Vet Therapeutics, Vol. 1 (No. 3): 159-168); Endris RG, Cooke D, Amodie D, Sweenwy DL & Katz TL (2002). Repellency and efficacy of 65 % permethrin and selamectin spot-on formulations against Ixodes ricinus on dogs. Vet Therapeutics. Vol. 3 (No. 1): 64-71).

Піретроїди проявляють відносно широку інсектицидну дію, а деякі представники проявляють також високу акарицидну дію, однак у випадку цих речовин часто спостерігається несумісність та лише особливо нетоксичні представники з обмеженої активністю можуть бути використані для обробки котів. У WO 04/098290 було описане вирішення цієї проблеми, згідно з яким за допомогою синергіста, акарицидного піретроїда, а також неонікотиніда можна було досягти придатного для котів дозування. Однак різні фізико-хімічні властивості окремих речовин вимагають спеціальних композицій.

Крім того загалом відомо, що піретроїди у порівнянні з N-арилпіразолами в ході боротьби з кліщами роду Dermacentor є більш слабкими. Нещодавно з'ясували, що між піретроїдами та N-арилпіразолами у випадку стійких до піретроїдів комах не існує перехресної стійкості. Навпаки, відбір таких штамів комарів мірза допомогою N-арилпіразолів призводить до часткового повернення до вихідного значення стійкості піретроїдів.

[Laboratory evaluation of fipronil, a phenylpyrazole insecticide, against adult Anopheles (Diptera: Culicidae) and investigation of its possible cross-resistance with dieldrin in Anopheles stephensi. Kolaczinski, Jan; Curtis, Chris. London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK. Pest Management Science (2001), 57(1), 41-45].

WO 2001/065941 A1 та EP 1013170 A1 пропонують комбінацію N-арилпіразолу та піретроїду при застосуванні у боротьбі зі шкідниками рослин. У JP 11049618 A2 використовують подібні суміші для запобігання ушкоджень деревних конструкцій комахами. Згідно з WO 95/22902 A1

такими сумішами борються з термітами. FR 2713891 A1 та WO 95/22902 A1 говорять навіть про синергічний ефект таких сумішей, однак чітко не підтверджують цей факт.

Із [Antagonism of fipronil toxicity by piperonyl butoxide and S,S,S-tributyl phosphorotrithioate in the German cockroach (Dictyoptera: Blattellidae). Valles, Steven M.; Koehler, Philip G.; Brenner, Richard J. Center for Medical, Agricultural and Veterinary Entomology, USDA-ARS, Gainesville, FL, USA. Journal of Economic Entomology (1997), 90(5), 1254-1258] зрозуміло, що інгібітори окислювального метаболізму (інгібітори P450-оксидази) у випадку тарганів проявляють антигоністичний вплив на дію N-арилпіразолів. Оскільки детоксикація більшості піретроїдів відбувається через p450-оксидазу, їх, як і MGK264 або піперонілбутоксид, скоріше необхідно сприймати як антагоністи, а не як синергісти N-арилпіразолів.

GB2396557 A1 стверджує, що обробка ектопаразитів сумішами N-арилпіразолів та піретроїдів (необов'язково також при додаванні синергістів, таких як MGK264 або піперонілбутоксид) можлива при використанні концентрованих порошкових композицій. WO 95/22902 A1 описує обробку ґрунту з покращеною дією завдяки застосуванню фенілпіразолів та піретроїдів для контролю термітів. При цьому використовувана суміш є непридатною для застосування у випадку теплокровних тварин.

Оскільки такі композиції на практиці дуже важко наносити, а частинки (GB 2396557) можуть спричиняти додаткові токсикологічні ризики, задача полягала у одержання здатної до самостійного розтікання рідкої композиції, що характеризувалася б високою безпекою для користувача та поєднувала у собі вигідну активність піретроїдів і N-арилпіразолів та саме присутності інших синергістів з класу інгібіторів p450 оксидази незначним чином послаблювала активність N-арилпіразолу.

З цією метою інтенсивними аналізами та рядом досліджень із великої кількості добавок, розчинників та засобів, що сприяють розтіканню, нещодавно виявили композиції, які можуть загалом покращувати вигідну активність N-арилпіразолів у комбінації з піретроїдами. Несподіваним чином при цьому очікувані антагоністичні ефекти не спостерігалися.

Винахід стосується нових засобів для боротьби з паразитами у тварин, що містять N-арилпіразол та піретроїд у композиції, яка включає:

- аліфатичний циклічний карбонат,
- аліфатичний циклічний або ациклічний поліетер.

Засоби для боротьби з членистоногими згідно з винаходом є новими та у порівнянні з описаними до цього часу композиціями проявляють значно покращену та більш тривалу активність при одночасно високій безпеці по відношенню до користувача та цільової тварини.

У засобах як компоненти для комбінування з N-арилпіразолами використовують переважно піретроїди, ефективні у боротьбі з членистоногими, зокрема типів ціанопіретроїд (наприклад, флуметрин), тип-1 піретроїд (наприклад, перметрин) або неестерні піретроїди (етофенпрокс).

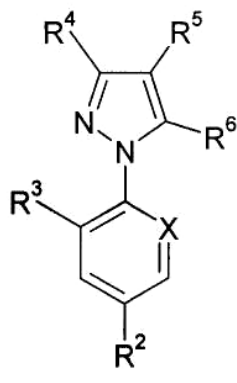
При цьому  $\alpha$ -ціанопіретроїди (наприклад, альфа-циперметрин, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерати, флуцитринати, флуметрин, тау-флувалінати) використовують у концентрації від 0,01 до 5 мас. % та необов'язково замінюють синергістом (як, наприклад, описано в WO 04/098290). Особливо переважно використовують циперметрин, цифлутрин, дельтаметрин та флуметрин у концентрації від 0,025 до 0,25 мас. %. Найбільш переважно використовують флуметрин у концентрації від 0,05 до 1,25 мас. %.

Тип 1 піретроїди (наприклад, алетрин, біоалетрин, перметрин, фенотрин, ресметрин, тетраметрин, трансфлутрин) використовують переважно у концентрації від 20 до 70 мас. %. Особливо переважно при цьому використовують перметрин, цифенотрин у концентрації від 30 до 60 мас. %. Найбільш переважно використовують перметрин у концентрації від 40 до 50 мас. %.

Неестерні піретроїди (наприклад, етофенпрокс, галфенпрокс, силафлуофен) використовують зазвичай у концентрації від 10 до 60 мас. %. Переважно використовують етофенпрокс або галфенпрокс, особливо переважно етофенпрокс у концентрації від 25 до 55 %.

N-арилпіразоли відомі фахівцям як активні речовини для боротьби з членистоногими, наприклад, із вказаних вище документів, на які тут посилаються.

Переважними феноліпіразолами є такі сполуки формули (I):



в якій

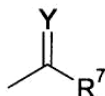
X означає =N- або C-R<sup>1</sup>,

R<sup>1</sup> та R<sup>3</sup> незалежно один від одного означають галоген,

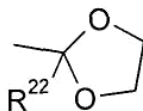
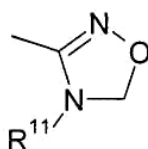
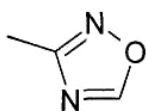
R<sup>2</sup> означає галоген, C<sub>1-3</sub>-галогеналкіл, S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> або SF<sub>5</sub>,

n означає 0, 1 або 2,

R<sup>4</sup> означає водень, ціано або залишок формули



або один з таких замісників:

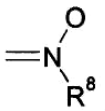


R<sup>5</sup> означає водень, C<sub>2-4</sub>-алкініл, C<sub>2-4</sub>-алкеніл, який необов'язково може бути один або кілька разів заміщений галогеном або C<sub>1-3</sub>-алкілом, або R<sup>5</sup> означає C<sub>1-4</sub>-алкіл-(C=O)-, C<sub>1-4</sub>-алкіл-S-, C<sub>1-4</sub>-галогеналкіл-S-, -S(=O)-C<sub>1-4</sub>-алкіл або -S(=NH)-C<sub>1-4</sub>-алкіл, необов'язково заміщений галогеном фенол, необов'язково заміщений галогеном фурил, залишок -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, оксиралільний залишок, який необов'язково один або кілька разів заміщений C<sub>1-4</sub>-алкілом або C<sub>1-4</sub>-галогеналкілом, або циклопропільний залишок, який необов'язково один або кілька разів заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>-алкілом або C<sub>1-4</sub>-галогеналкілом,

R<sup>6</sup> означає водень, C<sub>1-4</sub>-алкілкарбоніл або залишок -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,

R<sup>7</sup> означає водень, C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-4</sub>-алкіл-S- або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

Y означає =S, =O, =NH, =N-C<sub>1-4</sub>-алкіл, =N-OH або



R<sup>8</sup> означає C<sub>1-4</sub>-алкіл,

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно один від одного означають водень, гідрокси або C<sub>1-4</sub>-алкіл,

R<sup>11</sup> означає водень, C<sub>1-4</sub>-алкіл, -COO-C<sub>1-4</sub>-алкіл або -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

R<sup>12</sup> та R<sup>13</sup> незалежно один від одного означають водень або C<sub>1-4</sub>-алкіл,

R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> незалежно один від одного означають водень, C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-4</sub>-галогеналкіл або C<sub>1-4</sub>-алкіл-SO<sub>2</sub>-

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> незалежно один від одного означають водень, C<sub>1-4</sub>-алкокси або C<sub>1-4</sub>-алкіл, причому C<sub>1-4</sub>-алкіл необов'язково може бути заміщений фенолом, піразинілом або піридиллом, причому фенол, піразиніл або піридил можуть бути один або кілька разів заміщені гідрокси, C<sub>1-4</sub>-алкілом, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілом та/або C<sub>1-4</sub>-алкокси,

або

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> означають C<sub>1-4</sub>-алкілкарбоніл, C<sub>1-4</sub>-алкоксикарбоніл, C<sub>1-4</sub>-алкокси- C<sub>1-4</sub>-алкілкарбоніл або залишок -(C=O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> або

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> разом означають групу =CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, яка через подвійний зв'язок зв'язана з азотом,

R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> незалежно один від одного означають фенол, який необов'язково один або кілька разів заміщений гідрокси, C<sub>1-4</sub>-алкілом, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілом та/або C<sub>1-4</sub>-алкокси, та/або R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> означають водень, C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-4</sub>-алкеніл або C<sub>1-4</sub>-алкокси, причому C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-4</sub>-алкеніл або

C<sub>1-4</sub>-алкокси необов'язково можуть бути заміщені фенілом, який необов'язково один або кілька разів заміщений гідрокси, C<sub>1-4</sub>-алкілом, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілом та/або C<sub>1-4</sub>-алкокси-,

R<sup>20</sup> та R<sup>21</sup> незалежно один від одного означають водень, C<sub>1-4</sub>-алкіл або феніл, який необов'язково один або кілька разів заміщений гідрокси, C<sub>1-4</sub>-алкілом, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілом та/або C<sub>1-4</sub>-алкокси-,

R<sup>22</sup> означає C<sub>1-4</sub>-алкіл.

Галоген означає переважно фтор, хлор, бром або йод, зокрема фтор, хлор, бром.

C<sub>1-4</sub>-алкіл означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил.

C<sub>1-4</sub>-галогеналкіл означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщений одним або кількома однаковими або різними атомами галогену; він включає також сполуки пергалогеналкілу. Перевагу надають фторалкілам. Прикладами є -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

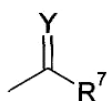
Переважно замісники мають такі значення:

X означає переважно C-R<sup>1</sup>,

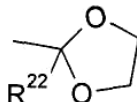
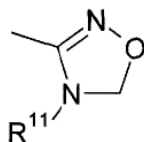
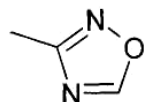
R<sup>1</sup> та R<sup>3</sup> незалежно один від одного означають переважно хлор або бром,

R<sup>2</sup> означає переважно C<sub>1-3</sub>-галогеналкіл або SF<sub>5</sub>,

R<sup>4</sup> означає переважно водень, ціано або залишок формули



або один з таких циклічних замісників:

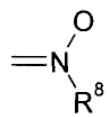


R<sup>5</sup> означає переважно водень, C<sub>2-3</sub>-алкініл, C<sub>2-3</sub>-алкеніл, який необов'язково може бути один раз заміщений галогеном або C<sub>1-3</sub>-алкілом, або R<sup>5</sup> означає переважно C<sub>1-3</sub>-алкіл-(C=O)-, C<sub>1-3</sub>-алкіл-S-, C<sub>1-3</sub>-галогеналкіл-S-, -S(=O)-C<sub>1-3</sub>-алкіл або -S(=NH)-C<sub>1-3</sub>-алкіл, необов'язково заміщений галогеном феніл, необов'язково заміщений галогеном фурил, залишок -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, необов'язково заміщений C<sub>1-3</sub>-галогеналкілом оксиранільний залишок або циклопропільний залишок, який необов'язково один або кілька разів заміщений галогеном, C<sub>1-4</sub>-алкілом або C<sub>1-4</sub>-галогеналкілом,

R<sup>6</sup> означає переважно водень, C<sub>1-3</sub>-алкілкарбоніл або залишок -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,

R<sup>7</sup> означає переважно водень, C<sub>1-4</sub>-алкіл, C<sub>1-4</sub>-алкіл-S- або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

Y означає переважно =S, =O, =NH, =N-OH або



R<sup>8</sup> означає переважно C<sub>1-3</sub>-алкіл,

R<sup>9</sup> та R<sup>10</sup> незалежно один від одного означають переважно водень, гідрокси або C<sub>1-3</sub>-алкіл,

R<sup>11</sup> означає переважно водень, C<sub>1-4</sub>-алкіл або -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

R<sup>12</sup> та R<sup>13</sup> незалежно один від одного означають переважно водень або C<sub>1-3</sub>-алкіл,

R<sup>14</sup> та R<sup>15</sup> незалежно один від одного означають переважно водень, C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>1-3</sub>-галогеналкіл або C<sub>1-3</sub>-алкіл-SO<sub>2</sub>-,

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> незалежно один від одного означають переважно водень, C<sub>1-3</sub>-алкокси або C<sub>1-3</sub>-алкіл, причому C<sub>1-3</sub>-алкіл необов'язково може бути заміщений фенілом, піразинілом або піридином, причому феніл, піразиніл або піридин можуть бути один або два рази заміщені гідрокси, C<sub>1-3</sub>-алкілом, C<sub>1-3</sub>-галогеналкілом та/або C<sub>1-3</sub>-алкокси,

або R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> означають C<sub>1-4</sub>-алкілкарбоніл, C<sub>1-4</sub>-алкоксикарбоніл, C<sub>1-4</sub>-алкокси-C<sub>1-4</sub>-алкілкарбоніл або залишок -(C=O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> або

R<sup>16</sup> та R<sup>17</sup> разом означають групу =CR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, яка через подвійний зв'язок зв'язана з азотом,

R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> незалежно один від одного означають переважно феніл, який необов'язково один або два рази заміщений гідрокси, C<sub>1-3</sub>-алкілом, C<sub>1-3</sub>-галогеналкілом та/або C<sub>1-3</sub>-алкокси, та/або R<sup>18</sup> та R<sup>19</sup> означають водень, C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>1-3</sub>-алкеніл або C<sub>1-3</sub>-алкокси, причому C<sub>1-3</sub>-алкіл, C<sub>1-3</sub>-алкеніл або C<sub>1-3</sub>-алкокси необов'язково можуть бути заміщені фенілом, який необов'язково один або два рази заміщений гідрокси, C<sub>1-4</sub>-алкілом, C<sub>1-4</sub>-галогеналкілом та/або C<sub>1-4</sub>-алкокси-,

$R^{20}$  та  $R^{21}$  незалежно один від одного означають переважно  $C_{1-3}$ -алкіл або феніл, який необов'язково один або два рази заміщений гідрокси,  $C_{1-3}$ -алкілом,  $C_{1-3}$ -галогеналкілом та/або  $C_{1-3}$ -алкокси-,

$R^{22}$  означає переважно  $C_{1-3}$ -алкіл.

Особливо переважно замісники у формулі (I) мають такі значення:

X означає  $C-R^1$ ,

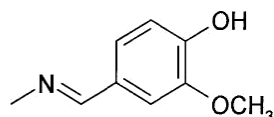
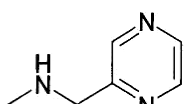
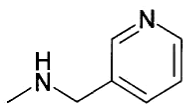
$R^1$  та  $R^3$  означають відповідно Cl,

$R^2$  означає  $CF_3$ ,

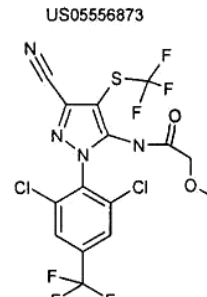
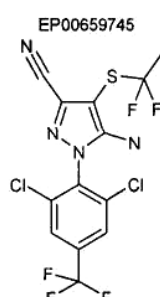
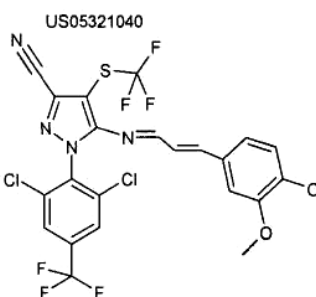
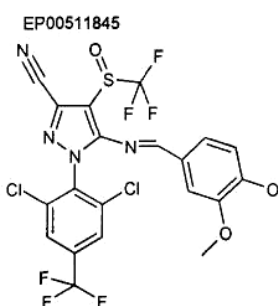
$R^4$  означає CN,  $-C(=S)NH_2$  або  $-C(=O)CH_3$ ,

$R^5$  означає  $-SCHF_2$ ,  $-S(=O)CF_3$ ,  $-S(=O)CH_3$ ,  $-S(=O)CH_2CH_3$  або 1-трифторметилоксиранільний залишок,

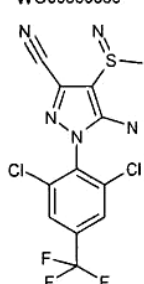
$R^6$  означає аміногрупу або один з таких залишків



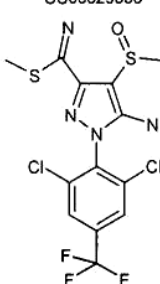
Нижче наведені переважні приклади сполук, використовуваних згідно з винаходом:



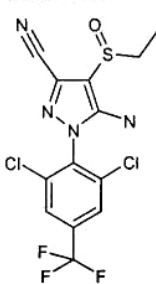
WO09639389



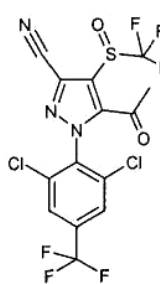
US05629335



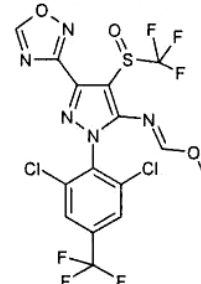
GB02308365



EP00780378

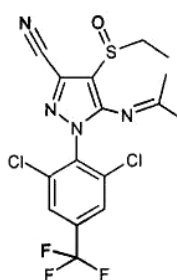


WO09728126

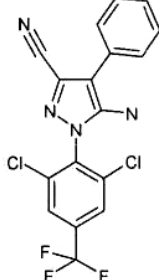


Сіль з 2,4,6-триметил-  
бензолсульфоновою кислотою

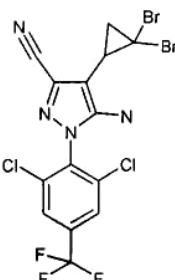
EP00839809



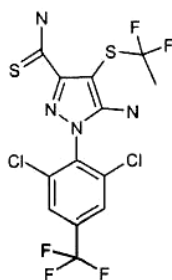
EP00846686



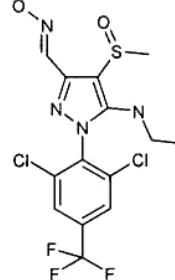
WO09824767



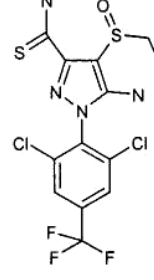
DE19650197

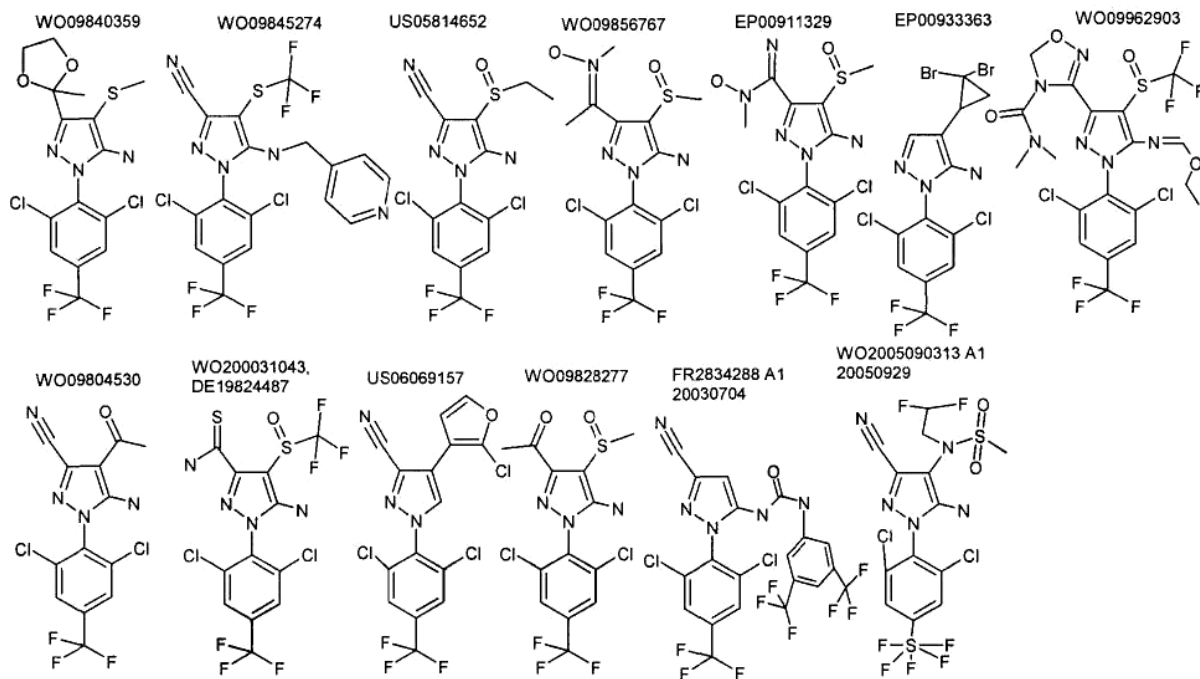


WO09828278

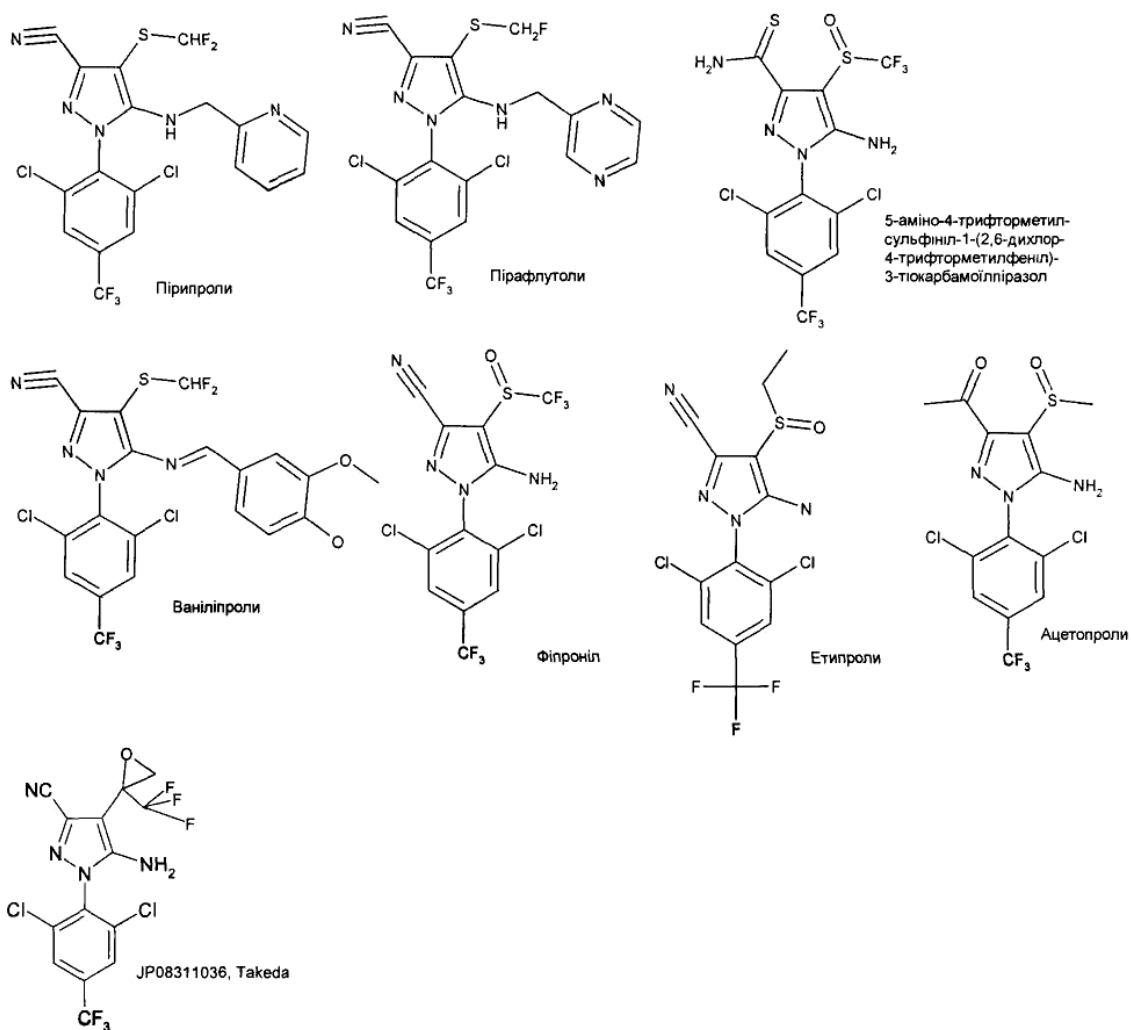


WO09828279





Особливо переважними прикладами сполук, використаних згідно з винаходом, є:





Прикладом найбільш переважного N-арилпіразолу є фіпроніл.

Іншим прикладом найбільш переважного N-арилпіразолу є 5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-тіокарбамоїлпіразол.

Активні речовини залежно від їх виду та розміщення замісників необов'язково можуть бути представлені у різних стереоізомерних формах, зокрема як енантіомери та рацемати. Згідно з винаходом можуть бути використані як чисті стереоізомери, так і їх суміші.

Необов'язково активні речовини можуть також бути використані у формі їх солей, причому використовують фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі та основні солі.

Фармацевтично прийнятними солями є солі мінеральних або органічних кислот (наприклад, карбонових або сульфонових кислот). Як приклади слід назвати солі соляної, сірчаної, оцтової, гліколевої, молочної, бурштинової, лимонної, винної, метансульфонової, 4-толуолсульфонової, галактуринової, глюконової, ембонової, глютамінової або аспарагінової кислоти. Фармацевтично прийнятними основними солями є, наприклад, солі лужних металів, такі як солі натрію або калію, та солі лужноземельних металів, наприклад, солі магнію та кальцію.

Крім того активні речовини можуть бути використані у формі їх сольватів, зокрема гідратів. Під сольватами розуміють як сольвати, зокрема гідрати, самих активних речовин, так і сольвати, зокрема гідрати, їх солей.

Активні речовини як тверда речовина при певних умовах можуть утворювати різні модифікації кристалів. Перевагу для використання у лікарських засобах надають стабільним модифікаціям, що мають придатні властивості розчинності.

Якщо не зазначено нічого іншого, то показники в % як мас. % відносяться до маси готової композиції.

Зазвичай ці засоби містять арилпіразол у кількості від 1 до 27,5 мас. %, переважно від 5 до 20 мас. %, особливо переважно від 7,5 до 15 мас. %.

Аліфатичним циклічним карбонатом є переважно етилен- або пропіленкарбонат, причому можуть бути використані і суміші.

Кількість аліфатичного циклічного карбонату у композиції може становити від 10 мас. % до 70 мас. %, переважно від 12,5 до 50 мас. %, особливо переважно від 15 до 40 мас. %.

Аліфатичні циклічні та/або ациклічні етери є відомими сполуками. Переважно йдеться про етери, які походять від діолів, що містять до 8 атомів вуглецю, такі як, наприклад, етиленгліколь, діетиленгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь. У ациклічних етерах одна або обидві ОН-групи містять C<sub>1-4</sub>-алкільну групу, переважно лише одна ОН-група є переестерифікована; особливо переважними прикладами є: моноетиловий етер діетиленгліколю, монопропіловий етер діетиленгліколю, монопропіловий етер дипропіленгліколю. Переважні 5- або 6-членні циклічні етери містять кільцевий кисень та 4 або 5 кільцевих атомів вуглецю, а також необов'язково один C<sub>1-4</sub>-алкільний замісник; переважно вони містять вільну ОН-групу безпосередньо біля кільця або біля C<sub>1-4</sub>-алкільного замісника. Особливо переважним прикладом є тетрагідрофурфуриловий спирт. Кількість аліфатичного циклічного та/або ациклічного етеру у засобах згідно з винаходом може варіюватися від 20 до 77,5 мас. %, причому перевагу надають кількості від 25 до 65 мас. %, а особливу перевагу - кількості від 25 до 50 мас. %.

Відповідно до переважної форми виконання засоби згідно з винаходом додатково можуть містити один або кілька естерів дво- або триатомного спирту, що містить до 3 атомів вуглецю, та органічних кислот, що містять від 6 до 18 атомів вуглецю. Використовувані згідно з винаходом естери як спиртовий компонент містять дво- або триатомні спирти, які містять до 3 атомів вуглецю, такі як, наприклад, етиленгліколь, пропіленгліколь або гліцерин. Як правило щонайменше дві, переважно всі гідроксильні групи спирту є переестерифікованими. Кислотними компонентами естерів є жирні кислоти, що містять від 6 до 18 атомів вуглецю, які можуть бути нерозгалуженими, розгалуженими, а також один або кілька разів ненасиченими. Можуть бути використані змішані естери, а також суміші різних типів естерів. Як тригліцериди використовують переважно тригліцериди каприлової-капринової кислоти, а також тригліцериди каприлової-капронової-лінолевої кислоти. Аналогічно переважними є естери пропіленгліколю та каприлової та/або капринової кислоти (пропіленгліколюоктаноатдеканат). Особливо переважно ці естери гліцерину або пропіленгліколю та каприлової-капронової кислоти характеризуються в'язкістю (20 °C) від 0,08 до 1,3 Па·с, переважно від 0,08 до 0,40 Па·с. Крім того можуть бути використані їх модифіковані поліетиленоксидом, поліпропіленоксидом та/або пропіленкарбонатом похідні, які характеризуються зазначеною вище в'язкістю. Як приклади слід назвати пропіленглікольдикаприлат, пропіленгліколюоктаноатдеканат, в'язкість яких становить від 0,09 до 0,12 Па·с, каприл-каприн-дигліцерил-сукцинат, середня в'язкість якого становить 0,23 Па·с, каприл-капринові тригліцериди з ланцюгами середньої довжини, в'язкість яких становить від 0,27 до 0,30 Па·с.

Рідкі композиції згідно з винаходом можуть містити один або кілька зазначених вище естерів. Зазвичай засоби згідно з винаходом містять естер або суміш естерів у кількості від 0 до 40 мас. %, переважно від 1 до 35 мас. %, особливо переважно від 1 до 12,5 мас. % та найбільш переважно від 2,5 до 7,5 мас. %.

Для стабілізації зазначених композицій можуть бути необов'язково використані звичайні органічні або неорганічні антиоксиданти. Як органічні антиоксиданти слід назвати, наприклад, сульфіти та бісульфіти, зокрема бісульфіт натрію. Перевагу надають фенольним антиоксидантам, таким як анізол, бутилгідрокситолуол та гідроксианізол, або їх сумішам. Зазвичай їх використовують у кількості від 0,01 до 1 мас. %, переважно від 0,05 % до 0,5 %, особливо переважно від 0,075 до 0,2 мас. %.

Згадані компоненти композиції, зокрема органічні естери можуть бути стабілізовані за допомогою підкислювачів проти можливого гідролітичного розпаду. Як підкислювачі придатними є фармацевтично прийнятні кислоти, зокрема карбонові кислоти, такі як, наприклад, бурштинова, винна, молочна або лимонна кислоти. Їх переважна кількість становить від 0 до 0,5 мас. %, зокрема від 0 до 0,2 мас. %.

Як інші допоміжні речовини для покращення здатності до розтікання можуть бути використані полімерні поверхнево-активні речовини на основі поліметоксисилоксанів, що мають незначний поверхневий натяг <30 мН/м, переважно <22 мН/м. Такими поверхнево-активними речовинами є відомі етоксильовані та/або пропоксильовані, переважно нейтральні або особливо переважно катіонні допоміжні речовини. Як приклад переважної полімерної допоміжної речовини слід назвати співполімер метоксисиланетилепоксида Belisil Silvet L 77 фірми Bayer GE Siliconics GmbH. Кількість таких допоміжних засобів композиції може варіюватися у діапазоні від 0,01 до 1,0 мас. %. Переважно кількість становить від 0,2 до 0,4 мас. %.

Композиції необов'язково можуть містити інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини та добавки.

Засоби згідно з винаходом можуть також містити одну або кілька інших активних речовин як компонентів для комбінування з арилпіразолами. Переважними прикладами таких активних речовин для комбінування є такі: інгібітори росту, такі як, наприклад, інгібітори біосинтезу хітину, наприклад, бензоїлфенілкарбаміди (наприклад, трифлумурон, люфенурон); фенілоксазоліни (наприклад, етоксазол); аналоги ювенільного гормону (наприклад, метопрен, гідропрен, пірипроксифен), а також суміші цих активних речовин. Їх кількість може варіюватися у діапазоні від 0,1 до 7,5 мас. %, переважно від 0,25 до 5,0 мас. %, особливо переважно від 0,25 до 2,5 мас. %.

Композиції згідно з винаходом можуть також містити синергісти. Під синергістами в рамках даної заявки розуміють сполуки, які самі не проявляють бажану активність, однак як компоненти для змішування сприяють підвищенню активності активних речовин. Як приклад слід назвати піперонілбутоксид, MGK264, вербутин, S,S,S-трибутилфосфотритіоат. Синергісти використовують у композиціях згідно з винаходом переважно у випадку вмісту  $\alpha$ -ціанопіретроїдів, зокрема у співвідношенні синергіст:піретроїд 20-50:1 (див. також WO 04/098290). Переважним синергістом є MGK264.

Засоби згідно з винаходом не забруднюють навколишнє середовище та мають значно меншу порівняно з відомими засобами токсичність. Тому вони є зручними для застосування та простими у користуванні. Засоби мають вигідну температуру спалаху >70 °C і тому можуть бути одержані в простих установках, які не вимагають вживання додаткових заходів з метою захисту від вибуху.

Засоби згідно з винаходом при вигідній токсичності теплокровних тварин є придатними для боротьби з паразитуючими членистоногими, зокрема комахами та павукоподібними, найбільш переважно з блохами та кліщами, які зустрічаються у тварин, зокрема теплокровних тварин, особливо переважно у ссавців. Ними можуть бути домашні та сільськогосподарські тварини, а також зоологічні, лабораторні, піддослідні та хатні тварини.

Описані тут засоби застосовують зокрема проти ектопаразитів хатніх тварин, зокрема собак і котів, та сільськогосподарських тварин.

При цьому засоби згідно з винаходом є ефективними проти всіх або окремих стадій розвитку шкідників, а також проти стійких видів шкідників та видів із нормальною чутливістю.

До шкідників належать:

З ряду воші, наприклад, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Solenopotes* spp., *Pediculus* spp., *Pthirus* spp.;

З ряду пухойди, наприклад, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Damalinea* spp., *Bovicola* spp.;

3 ряду двокрили підряду коротковусі, наприклад, *Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxys* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmeromyia* spp., *Cordylobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomyia* spp., *Sarcophaga* spp., *Wohlfartia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oesteromyia* spp.,  
5 *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.;

3 ряду двокрили підряду довговусі, наприклад, *Culex* spp., *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culicoides* spp., *Phlebotomus* spp., *Simulium* spp.;

3 ряду блохи, наприклад, *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.;

3 ряду метастигматичних кліщів, наприклад, *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp.;

3 ряду мезостигматичних кліщів, наприклад, *Dermanyssus* spp., *Ornithonyssus* spp.,  
15 *Pneumonyssus* spp.;

3 ряду простигматичних кліщів, наприклад, *Cheyletiella* spp., *Psorergates* spp., *Myobia* spp., *Demodex* spp., *Neotrombicula* spp.;

3 ряду астигматичних кліщів, наприклад, *Acarus* spp., *Myocoptes* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp.,  
20 *Neoknemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., *Laminosioptes* spp.

Особливу перевагу надають активності проти бліх (*Siphonaptera* з.Б. *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.), кліщів (*Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp.) та згаданих вище двокрилих (*Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxys* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmeromyia* spp., *Cordylobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomyia* spp., *Sarcophaga* spp., *Wohlfartia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oesteromyia* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.).

До племінних та корисних тварин належать ссавці, такі як велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, індійські буйволи водяні, віслюки, кролики, лані, північні олені, хутрові звірі, такі як норка, шиншила, енот, птахи, такі як, наприклад, кури, гуси, індички, качки.

До лабораторних та піддослідних тварин належать миші, криси, морські свинки, кролики, хом'ячки, собаки та коти.

До хатніх тварин належать собаки та коти.

Особливу перевагу надають застосуванню на собаках та котах.

Застосування може бути як профілактичним, так і терапевтичним.

Рідкі композиції згідно з винаходом можуть бути застосовані як наливні композиції, композиції для розбризкування насосом, причому композицією для розбризкування може бути, наприклад, спрей з насосом або аерозольний спрей (спрей під тиском). Для спеціальних цілей можливим є також застосування після розрідження водою як розчину для нанесення шляхом занурення; у цьому випадку композиція повинна містити емульгуювальні добавки.

Переважними формами виконання є композиції для розбризкування насосом та наливні композиції. Особливу перевагу надають наливним композиціям.

Композиції згідно з винаходом відрізняються своєю особливою сумісністю зі звичайними "однодозовими пластиковими тюбиками" та своєю стабільністю при зберіганні в різних кліматичних зонах. Вони є малов'язкими та можуть бути застосовані без будь-яких проблем.

Рідкі композиції згідно з винаходом можуть бути одержані шляхом змішування компонентів у відповідних кількостях, наприклад, при використанні звичайних реакторів з мішалкою або інших придатних пристроїв. Якщо компоненти вимагають, то можна працювати також в атмосфері захисного газу або з іншими методами, що виключають потрапляння кисню.

Приклади:

Приклад 1:

100 мл	рідкої композиції включають:
10,0 г	5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-тіокарбамоїлпіразолу,
57,30 г	моноетилового етеру діетиленгліколю,
0,10 г	БІТ,
0,20 г	БГА,
30,02 г	пропіленкарбонату,

	5,00 г	пропіленглікольоктаноатдеканату,
	0,24 г	флуметрину,
	10,36 г	MGK 264,
	0,02 г	лимонної кислоти
	Приклад 2	
	100 мл	рідкої композиції включають:
	10,0 г	5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-тіокарбамоїлпіразолу,
	0,24 г	флуметрину,
	0,02 г	лимонної кислоти,
	0,20 г	БГТ,
	68,00 г	монометилового етеру дипропіленгліколю,
	13,40 г	пропіленкарбонату,
	5,00 г	води демінерал.,
	5,00 г	пропіленглікольоктаноатдеканату,
	5,00 г	MGK 264
	Приклад 3	
	100 мл	рідкої композиції включають:
	10,0 г	5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-тіокарбамоїлпіразолу,
	0,50 г	ППФ (пірипроксифен),
	0,24 г	флуметрину,
	0,02 г	лимонної кислоти,
	0,20 г	БГТ,
	67,50 г	монометилового етеру дипропіленгліколю,
	13,40 г	пропіленкарбонату,
	5,00 г	води демінерал.,
	5,00 г	пропіленглікольоктаноатдеканату,
	5,00 г	MGK 264
	Приклад 4	
	100 мл	рідкої композиції включають:
	10,0 г	5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-тіокарбамоїлпіразолу,
	0,50 г	ППФ (пірипроксифен),
	0,24 г	флуметрину,
	0,02 г	лимонної кислоти,
	0,20 г	БГТ,
	60,90 г	моноетилового етеру діетиленгліколю,
	20,00 г	пропіленкарбонату,
	5,00 г	води демінерал.,
	5,00 г	пропіленглікольоктаноатдеканату,
	5,00 г	MGK 264
	Приклад 5	
	100 мл	рідкої композиції включають:
	10,0 г	5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-тіокарбамоїлпіразолу,
	45,00 г	перметрину,
	37,90 г	моноетилового етеру діетиленгліколю,
	0,10 г	БГТ,
	0,20 г	БГА,
	25,00 г	пропіленкарбонату,
	5,00 г	пропіленглікольоктаноатдеканату,
	0,02 г	лимонної кислоти
5	Приклад 6	
	100 мл	рідкої композиції включають:
	10,0 г	5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-тіокарбамоїлпіразолу,
	45,00 г	перметрину,
	1,00 г	ППФ,
	36,90 г	моноетилового етеру діетиленгліколю,

0,10 г БГТ,  
0,20 г БГА,  
25,00 г пропіленкарбонату,  
5,00 г пропіленглікольоктаноатдеканату,  
0,02 г лимонної кислоти

Приклад 7

100 мл рідкої композиції включають:  
10,0 г 5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-тіокарбамоїлпіразолу,  
45,00 г перметрину,  
1,00 г ППФ,  
0,25 г Silvet L 77 фірми GE Siliconocs GmbH D-51368 Leverkusen,  
36,65 г моноетилового етеру діетиленгліколю,  
0,10 г БГТ,  
0,20 г БГА,  
25,00 г пропіленкарбонату,  
5,00 г пропіленглікольоктаноатдеканату,  
0,02 г лимонної кислоти

Приклад 8

10,0 г 5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-тіокарбамоїлпіразолу,  
45,00 г перметрину,  
1,00 г ППФ,  
0,25 г Silvet L 77 фірми GE Siliconocs GmbH D-51368 Leverkusen,  
36,65 г моноетилового етеру діетиленгліколю,  
0,10 г БГТ,  
0,20 г БГА,  
25,00 г етиленкарбонату,  
5,00 г пропіленглікольоктаноатдеканату,  
0,02 г лимонної кислоти

Порівняльний приклад 1

- 5 Наявний у продажу фіпроніл 10 % у вигляді наливної композиції фірми Merial Ltd., 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096-4640, USA.

Порівняльний приклад 2:

Композиція, що містить 5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-3-тіокарбамоїлпіразол, однак без додавання флуметрину та MGK264:

100 мл рідкої композиції включають:  
10,0 г 5-аміно-4-трифторметилсульфініл-1-(2,6-дихлор-4-трифторметил-феніл)-3-тіокарбамоїлпіразолу,  
57,7 г моноетилового етеру діетиленгліколю,  
40,0 г пропіленкарбонату,  
5,0 г пропіленглікольоктаноатдеканату,  
0,1 г бутилгідрокситолуолу,  
0,2 г бутилгідроксианізолу.

Порівняльний приклад 3:

- 10 Композиція містить флуметрин, MGK264 та ППФ, однак замість зазначеного у заявці 3-тіокарбамоїлпіразолу включає відомий інсектицид імідаклоприд.

100 мл рідкої композиції включають:  
10,0 г імідаклоприду,  
0,50 г ППФ,  
56,80 г бензилового спирту,  
0,10 г БГТ,  
0,20 г БГА,  
30,02 г пропіленкарбонату,  
5,00 г пропіленглікольоктаноатдеканату,  
0,24 г флуметрину,  
10,36 г MGK 264,  
0,02 г лимонної кислоти.

## Біологічні приклади

Всі сполуки точно дозують відповідно до їх ваги з метою забезпечення кращої співставності. Для цього 20 піпеток фіпроніл-вмісного торгового препарату виливають у скляну пляшку та зашифровують кодом.

5 Всі зразки за допомогою піпеток Eppendorf (до 0,95 мл об'єму) як окрему наливну композицію наносять на шию (котів та малих собак). При об'ємі нанесення понад 1 мл цей об'єм ділиться навпіл та наноситься двома порціями на відстані прибіл. 10 см на шию.

10 Із подальших лабораторних досліджень ефективності проти бліх та кліщів відповідно до прикладу 2 зрозуміло, що препарати у зазначених вище композиціях згідно з винаходом проявляють дуже вигідну та довготривалу активність по відношенню до бліх та кліщів, що значно перевищує показники досліджень рівня техніки (ПП 1 - ПП 3). Крім того препарати у зазначених вище композиціях згідно з винаходом вирізняються своєю сумісністю із цільовою твариною і користувачем і тому є особливо придатними для боротьби з блохами та кліщами у

15 А. Ефективність проти бліх (*Ctenocephalides felis*) у собак

Між -4 та -1 днем експерименту кожного собаку 1-2 рази заражають приблизно 100 особинами дорослих здорових *Ctenocephalides felis*. При цьому бліх насаджують на шию тварин.

20 На 0 день експерименту оцінюють ступінь зараження собаки, відшукуючи бліх, що не сплять, на тварині. Кількість живих бліх заносять у протокол.

Після підрахування кількості бліх тварини обробляють. Собак контрольної групи не обробляють. Досліджувані лікарські засоби наносять на шкіру тварини у формі наливних композицій у кількості від 0,1 до 0,15 мл/кг ваги тіла або у формі спреїв у кількості від 1 до 1,5 мг/кг ваги тіла. Обробку здійснюють один раз на 0 день. При цьому використовують лише

25 клінічно здорові тварини. На 1 та 2 день всіх собак перевіряють на наявність живих бліх. Результати вважають вихідними даними.

30 На 7, 14, 21, 28, 35, необов'язково також на 42 та 49 день експерименту всіх собак знову заражають приблизно 100 особинами дорослих здорових *Ctenocephalides felis* на собаку. Через один день після зараження всіх собак перевіряють на наявність живих бліх. Результати як вихідні дані заносять у протокол.

Композиція вважається високоефективною, якщо між 24 та 48 днями після зараження ефективність становить >95 % та така дія тримається протягом щонайменше 3-4 тижнів.

Для визначення ефективності використовують таку модифіковану формулу за Ебботтом:

$$35 \quad \text{Ефективність \%} = \frac{\text{Ø кількість бліх КГ} - \text{Ø кількість бліх ОГ}}{\text{Ø кількість бліх КГ}} \times 100$$

КГ: контрольна група, ОГ: оброблювана група.

Лікарські засоби відповідно до прикладу приготування 2 у дозуванні 0,15 мл/кг у вигляді наливних композицій виявилися високоефективними проти *Ctenocephalides felis*.

40 В. Ефективність проти кліщів (*Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*) у собак

Між -4 та -1 днем експерименту собак заспокоюють 2 % Rompun® (Bayer AG, активна речовина: ксилазингідрохлорид) (0,1 мл/кг ваги тіла). Після заспокоєння всіх собак (через приблизно 10-15 хвилин) їх саджають у транспортувальні коробки та на шию кожного собаки насаджують 50 *Rhipicephalus sanguineus* або *Dermacentor variabilis* (25 ♀, 25 ♂). Через прибіл. 1 ½ часу тварини знову пересаджують із транспортувальної коробки у клітку.

45 На 0 день експерименту оцінюють ступінь зараження собаки, відшукуючи кліщів на тварині, що не спить. При цьому інтенсивно шукають в області голови та вух, включаючи складки за вухами, в області шиї, у підчеревній області, у грудній зоні, на боках, а також між пальцями лап та на кінцівках. Кількість живих кліщів заносять у протокол. Мертвих кліщів видаляють.

50 Після підрахування кількості кліщів тварини обробляють. Собак контрольної групи не обробляють. Досліджувані лікарські засоби наносять на шкіру тварини у формі наливних композицій у кількості 0,1-0,15 мл/кг ваги тіла або у формі спрею у кількості від 1 до 1,5 мл/кг ваги тіла. Обробку здійснюють один раз на день 0. При цьому використовують лише клінічно здорові тварини.

55 На перший та другий день всіх собак перевіряють на наявність живих та мертвих кліщів. Результати вважають вихідними даними. На 2 день всі живі та мертві кліщі видаляють.

На 7, 14, 21, 28, 35, необов'язково також на 42 і 49 день експерименту всіх собак знову заражають відповідно 50 *Rhipicephalus sanguineus* або *Dermacentor variabilis* (25 ♀, 25 ♂) на собаку. Через 2 дні після зараження всіх собак перевіряють на наявність живих та мертвих

кліщів. Результати як вихідні дані заносять у протокол. На другий день після повторного зараження всі живі та мертві кліщі видаляють.

Композицію вважають високоефективною, якщо на другий день експерименту, а також на кожен другий день після повторного зараження її ефективність становить >90 % та зберігається щонайменше протягом 3 тижнів.

Для визначення ефективності використовують таку модифіковану формулу за Ебботтом:

$$\text{Ефективність\%} = \frac{\text{Ø кількість кліщів КГ} - \text{Ø кількість кліщів ОГ}}{\text{Ø кількість кліщів КГ}} \times 100$$

КГ: контрольна група, ОГ: оброблювана група.

Лікарські засоби згідно з прикладом приготування 2 у дозуванні 0,15 мл/кг у формі наливної композиції виявилися високоефективними проти *Rhipicephalus sanguineus*.

С. Ефективність проти бліх (*Ctenocephalides felis*) у котів

На -1 день експерименту кожного кота заражають приблизно 100 особинами дорослих здорових *Ctenocephalides felis*. При цьому бліх насаджують на шию тварин.

На 0 день експерименту оцінюють ступінь зараження котів, відшукуючи бліх на тварині, що не спить. Кількість живих бліх заносять у протокол.

Після підрахування кількості бліх тварини обробляють. Котів контрольної групи не обробляють. Досліджувані лікарські засоби наносять на шкіру тварини у формі наливних композицій у кількості 0,1-0,15 мл/кг ваги тіла. Обробку здійснюють один раз на день 0. При цьому використовують лише клінічно здорові тварини.

На другий день всіх котів перевіряють на наявність живих бліх. Результати вважають вихідними даними

На 7, 14, 21, 28, 35, необов'язково також на 42 і 49 день експерименту всіх котів знову заражають приблизно 100 особинами дорослих здорових *Ctenocephalides felis* на кота. Через два дні після кожного зараження всіх котів перевіряють на наявність живих бліх. Результати як вихідні дані заносять у протокол.

Композицію вважають високоефективною, якщо на другий день експерименту, а також на кожен другий день після повторного зараження її ефективність становить >95 % та зберігається щонайменше протягом 3-4 тижнів.

Для визначення ефективності використовують таку модифіковану формулу за Ебботтом:

$$\text{Ефективність\%} = \frac{\text{Ø кількість бліх КГ} - \text{Ø кількість бліх ОГ}}{\text{Ø кількість бліх КГ}} \times 100$$

КГ: контрольна група, ОГ: оброблювана група.

Лікарські засоби згідно з прикладом приготування 2 у дозуванні 0,15 мл/кг у формі наливної композиції виявилися високоефективними проти *Ctenocephalides felis*.

Д. Ефективність проти кліщів (*Ixodes ricinus*) у котів

Відповідно на -2 день експерименту котів заспокоюють м'яким заспокійливим засобом (ацепромазин малеат). Після заспокоєння всіх котів (через приблизно 10-15 хвилин) на шию кожного кота насаджують 30-50 *Ixodes ricinus* (15-25 ♀, 15-25 ♂).

На -1 день експерименту оцінюють ступінь зараження котів, відшукуючи кліщів на тварині, що не спить. При цьому інтенсивно шукають в області голови та вух, в області шиї, у підчеревній області, у грудній зоні, на боках, а також на кінцівках. Кількість живих кліщів заносять у протокол. Мертвих кліщів видаляють.

Після підрахування кількості кліщів тварини групують. Обробку здійснюють на 0 день. Котів контрольної групи не обробляють. Досліджувані лікарські засоби наносять на шкіру тварин у формі наливних композицій у кількості від 0,1 до 0,15 мл/кг ваги тіла. Обробку здійснюють один раз на день 0. При цьому використовують лише клінічно здорові тварини.

На другий день всіх котів перевіряють на наявність живих та мертвих кліщів. Результати вважають вихідними даними. Всі живі та мертві кліщі видаляють.

На 7, 14, 21, 28, 35, необов'язково також на 42 і 49 день експерименту всіх котів знову заражають відповідно 30-50 *Ixodes ricinus* (15-25 ♀, 15-25 ♂). Через 2 дні після кожного зараження всіх котів перевіряють на наявність живих та мертвих кліщів. Результати як вихідні дані заносять у протокол. На другий день після повторного зараження всі живі та мертві кліщі видаляють.

Композицію вважають високоефективною, якщо на другий день експерименту, а також на кожен другий день після повторного зараження її ефективність становить >90 % та зберігається щонайменше протягом 3 тижнів.

Для визначення ефективності використовують таку модифіковану формулу за Ебботтом:

$$\text{Ефективність \%} = \frac{\text{Ø кількість кліщів КГ} - \text{Ø кількість кліщів ОГ}}{\text{Ø кількість кліщів КГ}} \times 100$$

КГ: контрольна група, ОГ: оброблювана група.

Лікарські засоби згідно з прикладом приготування 2 у дозуванні 0,15 мл/кг у формі наливної композиції виявилися високоефективними проти *Ixodes ricinus*.

5 Е. Ефективність проти бліх та кліщів через 5-7 тижнів

Через 4-7 тижнів перевіряють ефективність засобів згідно з винаходом проти бліх та кліщів. Експеримент здійснюють за пунктами А-Д.

Таблиця 1а

Ефективність засобу за прикладом 2 проти бліх у котів

1. Зараження день -4	T0	Об'єм нанес. мл/кг	Паразит	W0	2. Зараження день 7	W1	3. Зараження день 14	W2	4. Зараження день 21	W3	5. Зараження день 28	W4	6. Зараження день 35	W5
	Обробка	мл/кг		T2		T9		T16		T23		T30		T37
	VB 1	0.1	<i>Ctenocephalides felis</i>	97		100		100		100		99		100
	VB 2	0.15	<i>Ctenocephalides felis</i>	99		100		100		100		100		99
	Приклад 2	0.15	<i>Ctenocephalides felis</i>	99		100		100		100		100		100
	VB 3	0.1	<i>Ctenocephalides felis</i>	100		100		100		99		94		74

Таблиця 1б

Ефективність засобу за прикладом 2 проти кліщів у коті

1. Зараження день -4	T0	Об'єм нанес. мл/кг	Паразит	W0	2. Зараження день 7	W1	3. Зараження день 14	W2	4. Зараження день 21	W3	5. Зараження день 28	W4	6. Зараження день 35	W5
	Обробка	мл/кг		T2		T9		T16		T23		T30		T37
	VB1	0,1	<i>Ixodes ricinus</i>	74		99		96		72		82		89
	VB2	0,15	<i>Ixodes ricinus</i>	84		99		92		84		73		68
	Приклад 2	0,15	<i>Ixodes ricinus</i>	70		100		100		97		100		95
	VB3	0,1	<i>Ixodes ricinus</i>	71		100		100		96		93		76

Об'єм нанес. = об'єм нанесення в мл/кг ваги тіла

„показник" % = ефективність в %, вираховують визначенням середньої величини по відношенню до необробленої контрольної групи

10

Таблиця 2а

Ефективність засобу за прикладом 2 проти бліх у собак

1. Зараження день -4	2. Зараження день -1	T0	Об'єм нанес. мл/кг	Паразит	W0	3. Зараження день 7	W1	4. Зараження день 14	W2	5. Зараження день 21	W3	6. Зараження день 28	W4	7. Зараження день 35	W5	8. Зараження день 42	W6	9. Зараження день 49	W7
		Обробка	мл/кг		T2		T9		T16		T23		T30		T37		T44		T51
		VB 1	0,1	<i>Ctenocephalides felis</i>	100		100		100		99		99		100		62		33
		VB 2	0,15	<i>Ctenocephalides felis</i>	100		100		100		100		100		99		99		76
		Приклад 2	0,15	<i>Ctenocephalides felis</i>	100		99		100		100		100		100		100		77
		VB 3	0,1	<i>Ctenocephalides felis</i>	100		100		100		100		98		74		нв		нв



Таблиця 2b

Ефективність засобу за прикладом 2 проти кліщів у собак

1. Зараження день -4	2. Зараження день -1	T0	Об'єм нанес.	Паразит	W0	3. Зараження день 7	W1	4. Зараження день 14	W2	5. Зараження день 21	W3	6. Зараження день 28	W4	7. Зараження день 35	W5	8. Зараження день 42	W6	9. Зараження день 49	W7
		Обробка	мл/кг		T2		T9		T16		T23		T30		T37		T44		T51
		VB 1	0,1	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	97		100		100		100		99		94		93		65
		VB 2	0,15	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	96		100		100		100		100		99		98		74
		Приклад 2	0,15	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	92		100		100		100		100		99		99		88
		VB 3	0,1	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	60		94		99		98		98		91		нв		нв

Об'єм нанес. = об'єм нанесення в мл/кг ваги тіла

„показник”% = ефективність в%, вираховують визначенням середньої величини по відношенню до необробленої контрольної групи

Таблиця 3

Ефективність засобу за прикладом 2 проти кліщів у собак

1. Зараження день -4	T0	Об'єм нанес.	Паразит	W0	2. Зараження день 7	W1	3. Зараження день 14	W2	4. Зараження день 21	W3	5. Зараження день 28	W4
	Обробка	мл/кг		T2		T9		T16		T23		T30
	VB1	0,15	<i>Dermacentor variabilis</i>	25		98		99		100		98
	Приклад 2	0,15	<i>Dermacentor variabilis</i>	55		100		99		100		100
	VB3	0,1	<i>Dermacentor variabilis</i>	34		89		80		66		87

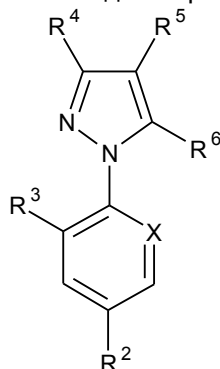
Об'єм нанес. = об'єм нанесення в мл/кг ваги тіла

„показник”% = ефективність в%, вираховують визначенням середньої величини по відношенню до необробленої контрольної групи

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Засіб для боротьби з паразитами у тварин, що містить N-арилпіразол формули (I):

в якій X означає C-R<sup>1</sup>,R<sup>1</sup> та R<sup>3</sup> незалежно один від одного означають галоген,R<sup>2</sup> означає C<sub>1-3</sub>-галогеналкіл,R<sup>4</sup> означає ціано або -C(=S)NH<sub>2</sub>,R<sup>5</sup> означає -S-R' або 1-трифторметилоксиранільний залишок,R' означає -CHF<sub>2</sub>, (=O)CF<sub>3</sub>, (=O)CH<sub>3</sub>, (=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,R<sup>6</sup> означає NH<sub>2</sub>,

10

та піретроїд у композиції, що містить:

аліфатичний циклічний карбонат, вибраний з етилен- або пропіленкарбонату або їх суміші, аліфатичний циклічний або ациклічний поліетер, що походить від діолів, що містять до 8 атомів вуглецю,

- 5 один естер дво- або триатомних спиртів, що містять до 3 атомів вуглецю, та органічних жирних кислот, що містять від 6 до 18 атомів вуглецю.
2. Засіб за пунктом 1, що містить від 1 до 27,5 мас. % арилпіразолу.
3. Засіб за будь-яким із попередніх пунктів, що містить від 10 до 70 мас. % аліфатичного циклічного карбонату.
- 10 4. Засіб за будь-яким із попередніх пунктів, що містить від 20 до 77,5 мас. % аліфатичного циклічного або ациклічного поліетеру.
5. Засіб за будь-яким із попередніх пунктів, що містить альфа-ціанопіретроїд.
6. Засіб за пунктом 5, що містить альфа-циперметрин, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, флуметрин або тау-флувалінат.
- 15 7. Засіб за будь-яким із пунктів 1-4, що містить піретроїд типу 1.
8. Засіб за пунктом 7, що містить алетрин, біоалетрин, перметрин, фенотрин, ресметрин, тетраметрин або трансфлутрин.
9. Засіб за будь-яким із пунктів 1-4, що містить неестерний піретроїд.
10. Засіб за пунктом 9, що містить етофенпрокс, галфенпрокс, силафлуофен.
- 20 11. Застосування засобу за будь-яким з попередніх пунктів для одержання лікарського засобу для боротьби з паразитами у тварин.

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601