



УКРАЇНА

(19) UA (11) 86609 (13) C2
(51) МПК
A01N 43/56 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АНТИПАРАЗИТАРНА СУМІШ ДЛЯ МІСЦЕВОГО НАНЕСЕННЯ ТА СПОСІБ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АНТИПАРАЗИТАРНОЇ АКТИВНОСТІ

1

2

(21) а200607932

(22) 17.12.2004

(24) 12.05.2009

(86) PCT/US2004/042379, 17.12.2004

(31) 10/783,459

(32) 20.02.2004

(33) US

(31) 60/530,525

(32) 17.12.2003

(33) US

(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.

(72) БЬОКХ АЛЬБЕРТ, КРАМЕР ЛУІС ГУСТАВО,
СОЛЛ МАРК Д.

(73) МЕРІАЛ ЛІМІТЕД

(56) US 6538013, В2, 25.03.2003

(57) 1. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення, яка включає:

а) ефективну кількість антиектопаразитарної комбінації, що містить похідне 1-N-арилпіразолу та формамідин;

б) фармацевтично або ветеринарно прийнятний рідкий зв'язуючий носій.

2. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1, яка додатково включає інгібітор кристалізації.

3. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, у якій

- рідкий зв'язуючий носій включає розчинник та співрозчинник, де розчинник вибраний з групи, що включає ацетон, ацетонітрил, бензиловий спирт, бутоксіетоксіетанол (бутилдигліколь), диметилацетамід, диметилформамід, н-бутиловий ефір дипропіленгліколю, моноетиловий ефір етиленгліколю, монометиловий ефір етиленгліколю, монометилацетамід, монометиловий ефір дипропіленгліколю, рідкі поліоксіетиленгліколі, пропіленгліколь, 2-піролідон, моноетиловий ефір діетиленгліколю, етиленгліколь, діетилфталатні ефіри жирних кислот і суміш, принаймні, двох цих розчинників, а співрозчинник вибраний з групи, що включає етанол, ізопропанол і метанол,

- інгібітор кристалізації є присутнім та вибраний з групи, що включає аніоногенну поверхнево-активну речовину, катіоногенну поверхнево-активну речовину, неіоногенну поверхнево-активну речовину, сіль аміну, амфотерну поверхнево-активну речовину або полівінілпіролідон, полівіні-

лові спирти, співполімери вінілацетату та вінілпіролідону, поліетиленгліколі, бензиловий спирт, маніт, гліцерин, сорбіт, поліоксіетиловані складні ефіри сорбіту, лецитин, натрій-карбоксиметилцеллюлозу та акрилові похідні, і суміш інгібіторів кристалізації.

4. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 3, у якій суміш додатково включає антиоксидант.

5. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 4, у якій антиоксидант вибраний із групи, що включає бутильований гідроксіанізол, бутильований гідрокситолуол, аскорбінову кислоту, метабісульфіт натрію, пропілгалат і тіосульфат натрію.

6. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 3, яка додатково включає до близько 30 % об./об. води.

7. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 3, у якій інгібітор кристалізації присутній в кількості від близько 1 % до близько 20 % мас/об.

8. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, у якій суміш є миючою (pour-on) сумішшю.

9. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, у якій суміш є сумішшю на холку (spot-on).

10. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, у якій суміш є сумішшю у вигляді спрею.

11. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 3, у якій аніоногенна поверхнево-активна речовина позначає лужні стеарати, абіетат натрію; алкілсульфати; додецилбензолсульфонат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію та жирні кислоти;

катіоногенна поверхнево-активна речовина позначає розчинні у воді четвертинні солі амонію формули $N^+R'R''R'''Y^-$, де радикали R незалежно позначають вуглеводневі радикали, необов'язково гідроксильовані, і Y^- позначає аніон сильної кислоти;

сіль аміну є сіллю аміну формули $N^+R'R''R'''$, у якій радикали R незалежно є необов'язково гідроксильованими вуглеводневими радикалами; неіоногенна поверхнево-активна речовина позначає необов'язково поліоксіетиловані складні ефіри сорбіту, поліоксіетиловані алкілові ефіри, поліети-

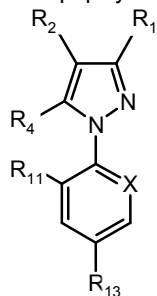
(13) C2

(11) 86609

(19) UA

ленглікольстеарат, поліоксіетиловані похідні рицинової олії, полігліцеринові ефіри, поліоксіетиловані жирні спирти, поліоксіетиловані жирні кислоти, співполімери етиленоксиду та пропіленоксиду; і амфотерна поверхнево-активна речовина є лаурилзаміщеними сполуками бетаїну.

12. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, у якій 1-N-арилпіразол є сполукою формули



(I)

де:

R₁ позначає атом галогену, CN або алкіл;
R₂ позначає S(O)_nR₃ або 4,5-диціаноімідазол-2-іл або галогеналкіл;

R₃ позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, галогеналкеніл або галогеналкініл;

R₄ позначає гідроген, галоген, NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇, C(O)OR₇, алкіл, галогеналкіл, OR₈ або замісник -N=C(R₉)(R₁₀);

R₅ і R₆ незалежно позначають атом гідрогену, алкіл, галогеналкіл, C(O)-алкіл, S(O)_rCF₃ або алкоксикарбонільний радикал, або R₅ і R₆ разом можуть утворити двовалентний алкіленовий радикал, що необов'язково переривається одним або двома дивалентними гетероатомами;

R₇ позначає алкіл або галогеналкільну групу;

R₈ позначає алкіл, галогеналкіл або атом гідрогену;

R₉ позначає алкіл або атом гідрогену;

R₁₀ позначає необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

R₁₁ і R₁₂ незалежно один від одного позначають гідроген, галоген, CN або NO₂;

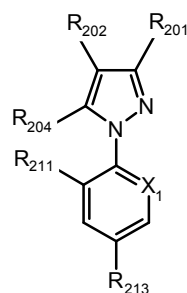
R₁₃ позначає атом галогену або галогеналкіл, галогеналкокси, S(O)_qCF₃ або групу SF₅;

m, n, q і r незалежно один від одного позначають ціле число, що дорівнює 0, 1 або 2;

X позначає тривалентний атом нітрогену або радикал C-R₁₂, при цьому три інші валентності на атомі карбону утворюють частину ароматичного кільця;

за умови, що, коли R₁ позначає метил, тоді або R₃ є галогеналкілом, R₄ позначає NH₂, R₁₁ позначає Cl, R₁₃ позначає CF₃ і X позначає N, або R₂ позначає 4,5-диціаноімідазол-2-іл, R₄ позначає Cl, R₁₁ позначає Cl, R₁₃ позначає CF₃ і X позначає C-Cl, або її прийнятною сіллю.

13. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, у якій 1-N-арилпіразол є сполукою формули



(III)

де:

R₂₀₁ позначає ціано, C(O)-алкіл, C(S)NH₂, алкіл, C(=NOH)NH₂ або C(=NNH₂)NH₂;

R₂₀₂ позначає S(O)_hR₂₀₃, C₂-C₃-алкеніл, C₂-C₃-галогеналкеніл, циклоалкіл, галогеноциклоалкіл або C₂-C₃-алкініл;

R₂₀₃ позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, галогеналкеніл або галогеналкініл;

R₂₀₄ позначає -N(R₂₀₅)C(O)CR₂₀₆R₂₀₇R₂₀₈, -N(R₂₀₅)C(O)-арил, або -N(R₂₀₅)C(O)OR₂₀₇;

R₂₀₅ позначає алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, галогеноциклоалкіл, циклоалкілалкіл, галогеноциклоалкілалкіл, алкоксіалкіл, галогеналкоксіалкіл, алкеніл, галогеналкеніл, алкініл, галогеналкініл;

R₂₀₆ позначає гідроген, галоген, алкокси, галогеналкокси, алкоксіалкіл, галогеналкоксіалкіл, формілокси, алкілкарбонілокси, галогеналкілкарбонілокси, алкілтію, галогеналкілтію, алкілсульфініл, галогеналкілсульфініл, алкілсульфоніл, галогеналкілсульфоніл, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкіламіно, ди(галогеналкіл)аміно, циклоалкілокси, галогеноциклоалкілокси, алкоксіалкокси, галогеналкоксіалкокси, алкоксіалкоксіалкокси, арилокси або ариалалкокси;

R₂₀₇ і R₂₀₈ незалежно позначають гідроген, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, або галогеноциклоалкіл; або R₂₀₇ і R₂₀₈ можуть утворювати разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, 3-7-членне кільце, що додатково може містити один або більше гетероатомів, вибраних з нітрогену, оксигену та сульфуру;

X₁ вибирають з нітрогену та C-R₂₁₂;

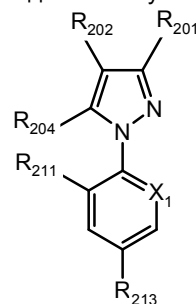
R₂₁₁ і R₂₁₂ незалежно вибрані з галогену, гідрогену, CN і NO₂;

R₂₁₃ вибраний з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, -S(O)_kCF₃ і -SF₅; та

h і k незалежно вибрані з 0, 1 і 2;

або її прийнятною сіллю.

14. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, у якій 1-N-арилпіразольне похідне є сполукою формули



де:

R₂₀₁ позначає ціано, C(O)-алкіл, C(S)NH₂, алкіл, C(=NOH)NH₂ або C(=NNH₂)NH₂;

R₂₀₂ позначає S(O)_nR₂₀₃, C₂-C₃-алкеніл, C₂-C₃-галогеналкеніл, циклоалкіл, галогеноциклоалкіл або C₂-C₃-алкініл;

R₂₀₃ позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, галогеналкеніл або галогеналкініл;

R₂₀₄ позначає -N(R₂₀₅)C(O)CR₂₀₆R₂₀₇R₂₀₈, -N(R₂₀₅)C(O)-арил, або N(R₂₀₅)C(O)OR₂₀₇;

R₂₀₅ позначає алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, галогеноциклоалкіл, циклоалкілалкіл, галогеноциклоалкілалкіл, алкоксіалкіл, галогеналкоксіалкіл, алкеніл, галогеналкеніл, алкініл, галогеналкініл;

R₂₀₆ позначає гідроген, галоген, алкокси, галогеналкокси, алкоксіалкіл, галогеналкоксіалкіл, формілокси, алкілкарбонілокси, галогеналкілкарбонілокси, алкілтію, галогеналкілтію, алкілсульфініл, галогеналкілсульфініл, алкілсульфоніл, галогеналкілсульфоніл, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкіламіно, ди(галогеналкіл)аміно, циклоалкілокси, галогеноциклоалкілокси, алкоксіалкокси, галогеналкоксіалкокси, алкоксіалкоксіалкокси, арилокси або арилалкокси;

R₂₀₇ і R₂₀₈ незалежно позначають гідроген, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, або галогеноциклоалкіл; або R₂₀₇ і R₂₀₈ можуть утворювати разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, 3-7-членне кільце, що додатково може містити один або більше гетероатомів, вибраних з нітрогену, кисню та сульфору;

X₁ вибраний з нітрогену та C-R₂₁₂;

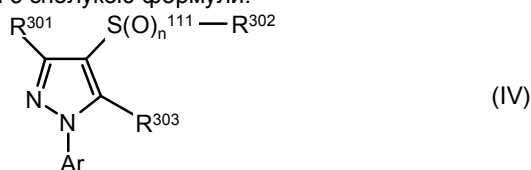
R₂₁₁ і R₂₁₂ незалежно вибрані з галогену, гідрогену, CN і NO₂;

R₂₁₃ вибраний з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, -S(O)_kCF₃ і -SF₅; i

h та k незалежно вибрані з 0, 1 і 2;

або її прийнятною сіллю.

15. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, у якій 1-N-арилпіразольні похідні є сполукою формули:

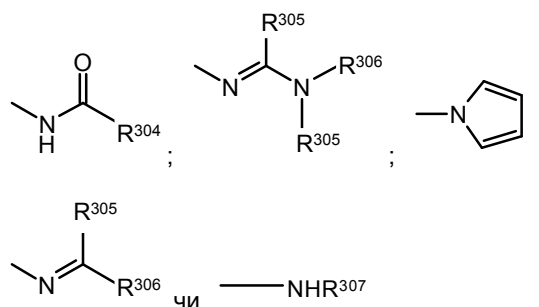


у якій

R³⁰¹ позначає H₂N-C(S)-,

R³⁰² позначає галогеналкіл, галогеналкеніл або галогеналкініл,

R³⁰³ позначає гідроген, аміно або одну з таких груп:



де

R³⁰⁴ позначає алкіл, галогеналкіл, алкоксіалкіл або в кожному випадку необов'язково заміщений феніл або піридил,

R³⁰⁵ позначає гідроген або алкіл,

R³⁰⁶ позначає гідроген, алкіл або в кожному випадку необов'язково заміщений феніл або піридил, і

R³⁰⁷ позначає алкіл, алкеніл, алкініл, форміл, алкілкарбоніл, галогеналкілкарбоніл або алкоксикарбоніл;

Ag позначає в кожному випадку необов'язково заміщений феніл або піридил, та

n¹¹¹ переважно є числом, рівним 0, 1 або 2,

або її прийнятною сіллю.

16. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, яка додатково включає регулятор росту комах.

17. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, у якій 1-N-арилфенілпіразол є фіпронілом, формамідін є амітразом, фармацевтично або ветеринарно прийнятний носій є моноетиловим ефіром діетилгліколю, інгібітор кристалізації є полівідоном, поверхнево-активна речовина є полісорбатом 80 і антиоксидант є бутильованим гідроксіанізолом і бутильованим гідрокситолуолом.

18. Антипаразитарна суміш для місцевого нанесення за п. 1 або 2, яка додатково включає принаймні одне похідне мільбецину або авермектину, імідазотіазольний антигельмінтик, бензімідазольний антигельмінтик, або піретроїд.

19. Спосіб, що забезпечує антипаразитарну активність для профілактики, контролю або знищення паразитів у ссавців або птахів, що потребують цього, який включає застосування ефективної кількості суміші для місцевого нанесення за п. 1 на ссавця або птахів.

20. Спосіб за п. 19, у якому антипаразитарна активність зберігається протягом тривалого періоду часу від близько місяця до близько трьох місяців.

21. Спосіб за п. 19, у якому 1-арилпіразол є фіпронілом, формамідін є амітразом, ссавець є кішкою або собакою і паразити є блохами, кліщами або тими та іншими.

Дана заявка має пріоритет попередньо поданої в США заявки USSN 60/530525, зареєстрованої 17 грудня 2003р. і заявки на застосування США USSN 10/783459, зареєстрованої 20 лютого 2004р., які включені в даний опис у вигляді посилань, разом з кожним документом, наведеним в зазначених описах. Робиться також відсилання до заявки USSN 10/374627, зареєстрованої 26 лютого 2003р. озаглавленої «Похідні 1-N-арилпіразолу для профілактики захворювань які передаються членистоногими та москітами». Ця заявка та всі заявки, а також попередні публікації, наведені в даному описі (включаючи документи, згадані в тексті або в описі) і всі документи, наведені тут («документи, наведені в заявці») та всі документи, наведені в них або посилання на документи, наведені в заявці, є явно включеними у вигляді посилань.

Область техніки, до якої належить винахід

Даний винахід забезпечує нові суміші для місцевого нанесення, які містять принаймні одне похідне 1-N-арилпіразолу та принаймні один формамідин, такий як амітраз, і способи лікування інфекцій у тварин та птахів, викликаних паразитами шляхом місцевого нанесення сумішей за винаходом. Суміші за винаходом демонструють активність проти ектопаразитів, таких як блохи та кліщі, і значною мірою перевершують суміші, що містять тільки похідне 1-N-арилпіразолу, таке як фіпроніл, таким чином, демонструючи синергізм. Даний результат тим більше дивний, що амітраз не визнаний як продукт, використовуваний проти бліх.

Рівень техніки

Паразитарні захворювання можуть бути викликані як ендopаразитами так і ектопаразитами. Як використовується в даному описі, ендopаразити відносяться до тих паразитів, які живуть в тілі хазяїна або усередині органів (таких як шлунок, легені, серце, кишечник і так далі) або просто під шкірою.

Ектопаразити належать до паразитів, які живуть на зовнішній поверхні хазяїна, але, проте, витягають живильні речовини з організму. Ендopаразитичні захворювання можуть бути класифіковані залежно від класу паразита що, викликає інфекцію. Наприклад, до ендopаразитичних хвороб відносять гельмінтоз через інвазію організму паразитарними черв'яками, відомими як гельмінти. Гельмінтоз є розповсюдженою та серйозною всесвітньою економічною проблемою, що викликає інфікування свійських тварин, таких як свині, вівці, коні, велика рогата худоба, кози, собаки, кішки та домашні птахи. Багато які з цих інфекцій, спричинених групою черв'яків, визначених як нематоди, викликають хвороби у різних різновидів тварин в усьому світі. Ці хвороби часто є серйозними та можуть закінчуватися смертю інфікованої тварини. Найбільш типовими видами нематод тварин, згаданих вище, є, без обмеження, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* та

Parascaris. Більшість паразитів є конкретними різновидами (заражають тільки одного хазяїна) і в основному мають краще місцеперебування усередині тварини. Так, *Haemonchus* та *Ostertagia*, насамперед, заражають шлунок, у той час як *Nematodirus* і *Cooperia* головним чином атакують кишечник. Інші ендopаразити знаходяться у серці, очах, легенях, кровоносних судинах, тощо, у той час як всі інші є підшкірними паразитами. Гельмінтоз може приводити до слабості, втрати ваги, анемії, ушкодження кишечника, недоїдання і ушкодження інших органів. Якщо тварину залишати без лікування, ці захворювання можуть закінчитися її смертю.

Приклади ендopаразитів, які заражають тварин і людину, включають, без обмежень, шлунково-кишкових паразитів, які належать до *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaridia*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris*, *Enterobius*, тощо. Інші ендopаразити, які заражають тварин і людину, знайдені в крові або в інших органах. Прикладами таких паразитів є, без обмеження, філяріозні черв'яки *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* та подібні, так само як позакишечні стадії кишкових черв'яків *Strongyloides* і *Trichinella*. Ектопаразити, що заражають людину та свійських тварин, включають членистоногих, таких як іксодові кліщі, блохи, кліщі, москіти, воші, тощо, що викликають інфекції, які можуть закінчитися передачею серйозних і навіть фатальних хвороб.

Зараження, що викликаються ектопаразитарними членистоногими, якими є, без обмеження, іксодові кліщі, кліщі, воші, жигалки осінні, жигалки коров'ячі, м'ясні мухи, осінні мухи, блохи, москіти, тощо, є також серйозною проблемою. Інфекції, викликані цими паразитами, призводять не лише до втрати крові та до уражень шкіри, але також можуть заважати нормальним харчовим звичкам і, таким чином, викликають втрату ваги. Ектопаразитарні зараження організму можуть закінчитися передачею серйозних хвороб, включаючи, без обмеження, енцефаліт, анаплазмоз, бабезіоз, плямисту лихоманку, хворобу Ліма, ерліхіоз, вірус Західного Нілу, віспу свиней, малярію, жовту лихоманку, тощо, багато з яких можуть бути фатальними для організму. Тварини одночасно можуть бути інфіковані декількома різновидами паразитів, оскільки інфекція, викликана одним паразитом, може ослабити тварину та зробити її більш сприйнятливою до інфекції, викликаною іншим різновидом паразита.

Багато сполук, використовуваних в даному винаході, є також активними проти домашніх шкідників, включаючи, без обмеження, тарганів, *Blattella* sp., речову міль, *Tineola* sp., кишкового жука, *Attagenus* Sp. і кімнатну муху *Musca domestica*, та проти *Solenopsis invicta* (вогненні мурахи), термітів, тощо.

Крім того, ці сполуки застосовні проти сільськогосподарських шкідників, таких як попелиця (*Acyrtosiphon* sp.), сарана та довгоносики, так само як проти комах-шкідників, які нападають на запасене зерно, таких як *Tribolium* sp., і проти комах на ранніх стадіях розвитку, які живляться рос-

линними тканинами. Антигельмінтні сполуки також застосовні як нематодциди, для контролю ґрунтових нематод, що може бути важливим з погляду сільського господарства.

Антипаразитарні агенти також застосовні для лікування та/або профілактики гельмінтозу у свійських тварин, таких як велика рогата худоба, вівці, коні, собаки, кішки, кози, свині і домашні птахи. Вони також застосовні для профілактики та лікування інфекцій, викликаних паразитами цих тварин, такими як ектопаразити, а саме, іксодові кліщі, кліщі, воші, блохи, москіти, тощо. Вони також ефективні при лікуванні інфекцій, викликаних паразитами людей.

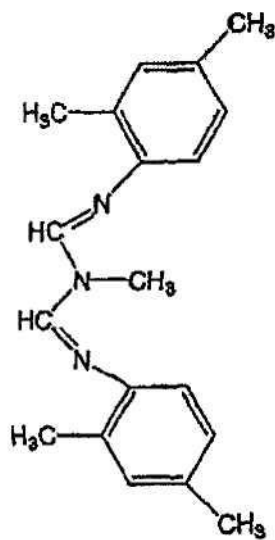
Різні способи одержання антипаразитарних сумішей відомі середньому фахівцю. Вони включають оральні суміші, принади, добавки до їжі, порошки, шампуні і так далі. Суміші для локального місцевого нанесення антипаразитарних сумішей також відомі середньому фахівцю. Наприклад, *roug-on* (миючі) розчини, що містять 1-N-арилпіразольні похідні, такі як фіпроніл, відомі середньому фахівцю та описані, наприклад, в US 6010710, US 6413542, US 6001384, US 6413542, а також в заявці 10/120691, що перебуває на спільному розгляді, поданій 11 квітня 2002р., яка зараз є виданою заявкою. Інші способи одержання антипаразитарних агентів включають суміші *spot-on* (краплі на холку) або спреї.

Суміші *spot-on* є добре відомими з погляду техніки місцевого вивільнення антипаразитарного агента на обмеженій поверхні хазяїна. Наприклад, US 5045536 описує такі сполуки для ектопаразитів. Описи інших *spot-on* сумішей включають US 6426333 і US 6482425 та заявку USSN 10/155397, видану та опубліковану заявку US 2003-0050327A1. Посилання також стосується US 2003-166688A1. WO 01/957715 описує спосіб контролю ектопаразитів у невеликих гризунів, а також переривання чи попередження захворювань, викликаних членистоногими або невеликими гризунами, який включає застосування *spot-on* сумішей, таких як локальні композиції, на шкіру або шерсть гризунів.

1-N-арилпіразоли, як клас хімічних речовин, добре відомі середньому фахівцю, так само як способи їхнього застосування для контролю паразитів, включаючи комах, таких як блохи, кліщі, воші або москіти, у ссавців, до яких відносять домашню велику рогату худобу або аналогічних тварин чи птахів, при цьому сполуки використовують самі по собі або в комбінації з іншими пестицидами, такими як регулятори росту комах. Див., наприклад, EP-A-295217, EP 295177, EP-A-840686, EP-A-352944, WO 00/35844, WO 98/39972, US 5122530, 5236938, 5232940, 5576429, 5814652, 5567429, 6090751 і 6096329, а також US 2002-90381-A1. Див. також заявки USSN 07/719942; 08/933016; 09/174598; 08/863182; і 08/863692, що одночасно розглядаються. Сполуки із сімейств, визначених у зазначених патентах, є дуже активними, і одна з цих сполук, ціано-1-(2,4-трифторметилфеніл)-4-трифторметилсульфінілпіразол, або фіпроніл, є особливо ефективною, але не винятково ефективною, проти бліх та кліщів. 1-арилпіразоли виявля-

ють свою активність шляхом поширення через сальні залози тварини.

WO-A-87/3781, EP-A-295117 і EP-A-500209 описують клас інсектицидів, які є N-фенілпіразольними похідними. Ці сполуки наведені як такі, що виявляють активність проти дуже великої кількості паразитів, включаючи комах і кліщів, в областях настільки різних, як сільське господарство, охорона здоров'я та ветеринарна медицина. В цих документах повідомляється, що зазначені інсектицидні сполуки можуть бути введені різними шляхами: оральним, парентеральним, через шкіру або місцевим нанесенням. Місцеве нанесення включає, зокрема, розчини для промивання шкіри (*roug-on*) або розчини на холку (*spot-on*), спреї, мікстури, ванни, душі, сильні потоки води, порошки, жири, шампуні, креми і так далі. Шкірні розчини *roug-on* можуть бути введені через шкіру. Приклад 9 EP-A-295117 і приклад 29 EP-A-500209 описують *roug-on* розчини, що містять 15% інсектициду та 85% диметилсульфоксиду, для черезшкірного введення інсектициду. 1-N-арилпіразольні похідні відомі середньому фахівцю для профілактики, лікування або контролю ектопаразитарної інвазії у тварин, таких як кішки, собаки та велика рогата худоба. Амітраз відомий з рівня техніки як пестицид, що використовується для контролю червоних наукоподібних кліщів, листяних кліщів, лускатих комах та попелиці. Стосовно тварин амітраз використовують для контролю іксодових кліщів, кліщів і вошей. Extoxnet <http://ace.orst.edu/info/extonet/pips/amitraz.html>. Незважаючи на це, амітраз не відомий середньому фахівцю для лікування від бліх. Амітраз належить до формамідинової хімічної групи, що включає хлордимеформ та хлормебуформ, кожний з яких є корисним для захисту сільськогосподарської культури. Амітраз, описаний в US 3781355 і 3864497 (вміст яких при цьому включений цілком шляхом посилання), має таку структуру:

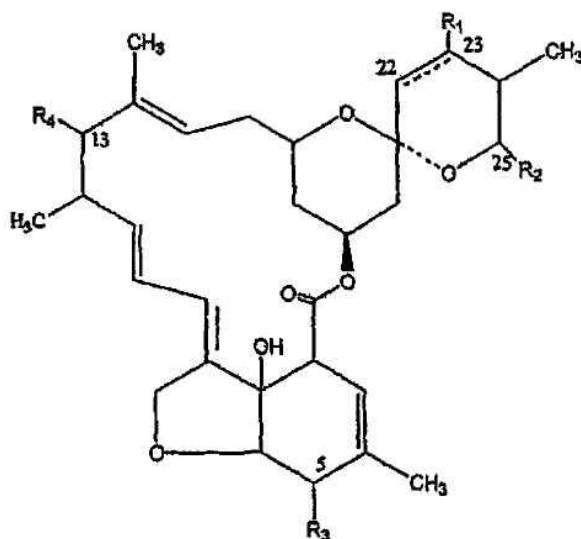


Інші сполуки, відомі середньому фахівцю для лікування або контролю інвазії ендо- та ектопаразитів, включають мільбеціни або авермектинові

похідні. Авермектинові та мільбеміцинові ряди сполук є сильними антигельмінтовими та антипаразитарними агентами проти широкого ряду внутрішніх і зовнішніх паразитів. Сполуки, які відповідають цим рядам сполук, є або природними продуктами або їхніми напівсинтетичними похідними. Структури цих двох рядів сполук близько зв'язані і обидві вони мають комплекс 16-членного макроциклічного лактонового кільця; незважаючи на це, мільбеміцин не містить агліконового замісника в 13-положенні лактонового кільця. Природний продукт авермектин розкритий в US 4310519, виданому на ім'я Albers-Schonberg et al., і 22,23-дигідроавермектинові сполуки розкриті в Chabala et al., US 4199569. Загальним оглядом авермектинів, що включає опис їхнього застосування стосовно людини та тварин, є «Ivermectin and Abamectin», W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag,

New York (1989). Мільбеміцини природного походження описані у Aoki et al., US 3950360, а також у різних посиланнях, наведених в «The Merck Index» 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Напівсинтетичні похідні цих класів сполук добре відомі середньому фахівцю і описані, наприклад, в US 5077308, US 4859657, US 4963582, US 4855317, US 4871719, US 4874749, US 4427663, US 4310519, US 4199569, US 5055596, US 4973711, US 4978677 і US 4920148.

Авермектини та мільбеміцини містять одне й те саме загальне 16-членне макроциклічне лактонове кільце; незважаючи на це, мільбеміцини не мають дисахаридного замісника в 13-положенні лактонового кільця. Хоч фахівцям відомо багато авермектинових сполук, характерна структура даного класу сполук є такою:



де переривчаста лінія означає простий або подвійний зв'язок в 22,23-положеннях;

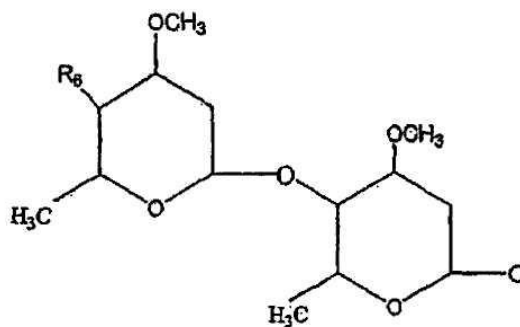
R₁ позначає гідроген або гідроксильну групу, за умови, що R₁ є присутнім лише, коли переривчаста лінія означає простий зв'язок;

R₂ позначає алкіл, що містить від 1 до 6 атомів карбону або алкеніл, що містить від 3 до 6 атомів

карбону, або циклоалкіл, що містить від 3 до 8 атомів карбону;

R₃ позначає гідроксигрупу, метоксигрупу або =NOR₅, де R₅ позначає гідроген або нижчий алкіл; і

R₄ позначає гідроген, гідроксигрупу або

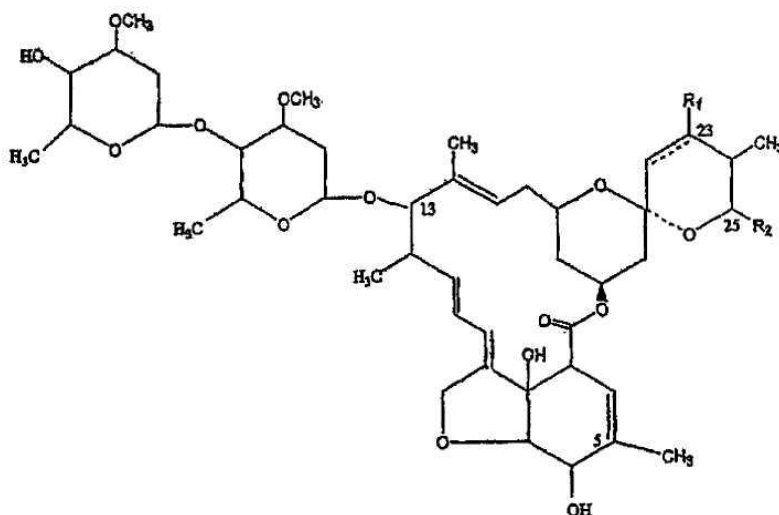


де R_6 позначає гідроксигрупу, аміногрупу, моно- або ди-(нижчий алкіл)аміногрупу чи (нижчий алканол)аміногрупу.

Кращими сполуками є авермектин B1a/B1b (абамектин), 22,23-дигідроавермектин B1a/B1b (івермектин) та 4"-ацетиламіно-5-кетоксімінове похід-

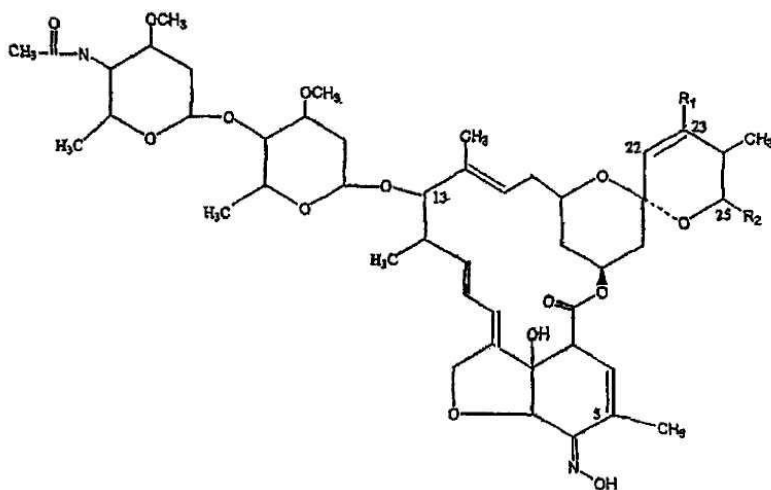
не авермектину B1a/B1b. Абамектин та івермектин обидва добре виявили себе в широкому спектрі антипаразитарних агентів.

Структури абамектину та івермектину є такими:



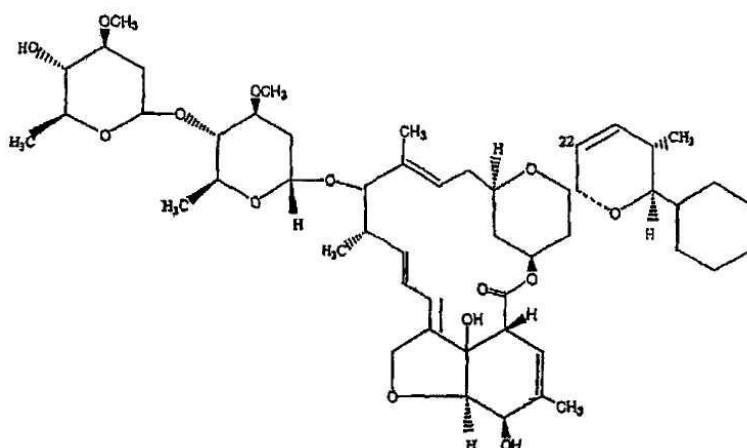
де для абамектину переривчаста лінія позначає подвійний зв'язок і R_1 відсутній, а для івермектину подвійний зв'язок є простим зв'язком і R_1 позначає гідроген; і

R_2 позначає ізопропіл або втор-бутил. 4"-ацетиламіно-5-кетоксімінові похідні авермектину B1a/B1b мають таку структурну формулу:

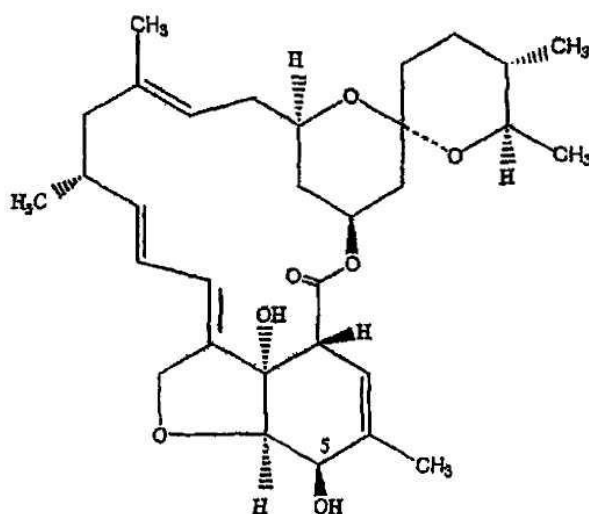


де R_2 позначає ізопропіл або втор-бутил. Авермектинові продукти звичайно одержують у вигляді суміші, що містить принаймні 80% сполуки, де R_2 позначає втор-бутил, і не більш ніж 20% сполуки, де R_2 позначає ізопропіл.

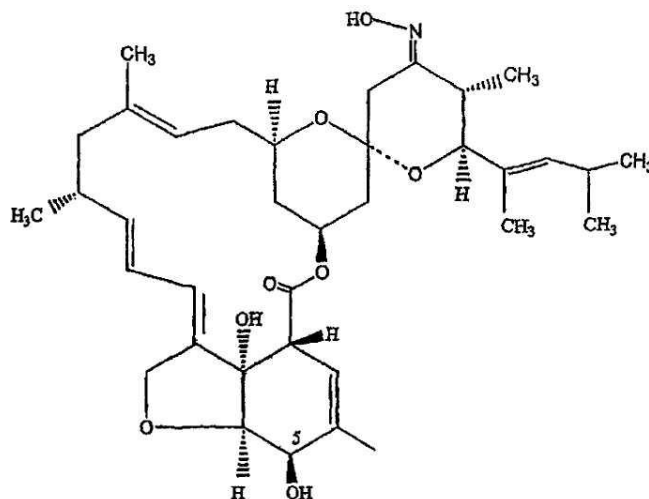
Інші кращі авермектини включають емамектин, еприномектин і дорамектин. Дорамектин розкритий в US 5089490 і EP 214738. Ця сполука має таку структуру



У представлених сумішах, івермектин та еприномектин є особливо кращими.
Характерною структурою для мільбеміцину є структура мільбеміцину α_1 :



Особливо кращим авермектином є моксидектин, що має таку структуру:



Сполука розкрита в US 5089490.

Інші класи сполук є відомими для лікування від ендо- та ектопаразитів. Ці класи включають бензімідазоли, що є ефективними проти стрічкових черв'яків, легеневих черв'яків і круглих черв'яків, імідазотіазоли, що є ефективними проти круглих черв'яків, стрічкових черв'яків і легеневих черв'яків, та піретроїди. Приклади бензімідазолів включають альбендазол (US 3915986); фенбензазол (US 3954791), мебендазол (US 3657261), оксibenзазол (US 3574845) і триклабензазол (US 4197307). Прикладом імідазотіазолу є левамизол (US 3529350).

Піретроїди є класом природних або синтетично одержуваних інсектицидів. Синтетичні піретроїди включають піретрин I та піретрин II. Синтетичні піретроїди включають перметрин (US 4113968), резметрин і сумітрин (US 3934023 і 2348930), дельтаметрин та фенвалерат.

Розкриття винаходу

Даний винахід забезпечує нові суміші для місцевого нанесення, що містять, принаймні, одне похідне 1-N-арилпіразолу та формамідин, такий як, без обмеження, амітраз, а також способи лікування, контролю або профілактики паразитарних інвазій у тварин чи птахів. Суміші за винаходом включають роуг-оп, spot-оп або спреїні суміші і можуть включати, крім того, ектопаразитициди, такі як сполуки-регулятори росту комах (IGR), авермектин чи мільбеміцинове похідне, або піретроїдні інсектициди та гельмінтициди, такі як бензімідазоли та імідазотіазоли. Суміш за винаходом забезпечує більшу тривалість дії на паразитів з більшою швидкістю. Сполуки з формулою за винаходом залишаються ефективними до трьох місяців від моменту першого застосування. Більш того, сполуки за винаходом запобігають прикріпленню кліща до тварини, таким чином, забезпечуючи захист проти хвороб, викликаних кліщем. Ектопаразити, яких можна контролювати, від яких можна лікувати чи попереджати захворювання, включають іксодових кліщів, бліх, кліщів, коросту, вошей, москітів, мух і бичачих гедзів.

Більш конкретно, даний винахід забезпечує антипаразитарну spot-оп (краплі на холку) суміш, що включає:

а) ефективну кількість антиектопаразитарної комбінації, що включає 1-N-арилпіразольне похідне та формамідин;

б) фармацевтично або ветеринарно прийнятний рідкий зв'язуючий носій;

с) необов'язково, інгібітор кристалізації.

Даний винахід, крім того, забезпечує антипаразитарну роуг-оп (миючу) суміш, яка включає:

а) ефективну кількість антиектопаразитарної комбінації, що включає 1-N-арилпіразольне похідне та амітраз;

б) фармацевтично або ветеринарно прийнятний рідкий зв'язуючий носій;

с) необов'язково, інгібітор кристалізації; і

д) необов'язково, антиоксидант.

Також даний винахід забезпечує антипаразитарну суміш у вигляді спрею, який включає:

а) ефективну кількість антиектопаразитарної комбінації, що включає 1-N-арилпіразольне похідне та амітраз;

б) фармацевтично або ветеринарно прийнятний рідкий зв'язуючий носій. Крім того, втіленнями за даним винаходом є spot-оп, роуг-оп або спреїні суміші, які, крім того, містять, принаймні, один додатковий антипаразитарний або антигельмінтний агент, такий як сполука IGR, мільбеміцин або авермектинове похідне, піретроїд, бензімідазол, такий як альбендазол, фенбензазол, мебендазол, оксibenдазол або триклабендазол, або імідазотіазол, такий як левамизол.

Даний винахід, крім того, забезпечує спосіб профілактики, видалення або контролю паразитів у ссавців або птахів, що потребують цього, або в навколишньому середовищі, де вони живуть, який включає нанесення ефективної кількості spot-оп, роуг-оп або спреїної суміші за винаходом на ссавця або птаха. Тварини включають ссавців, таких як собаки, кішки, зебри та коні, і птахів, таких як кури, індички та перепілки. Навколишнє середовище включає місцеперебування тварин, таке як підстилки для собак або кішок, стайні та підстилки для курей.

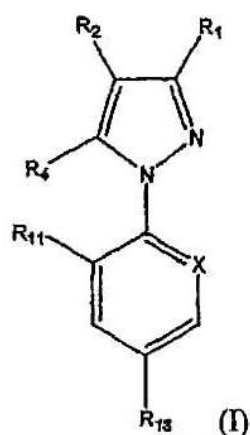
Здійснення винаходу

Інші об'єкти, особливості та аспекти даного винаходу розкриті в, або очевидні з, даного розділу опису. Середньому фахівцю має бути зрозуміло, що цей розділ є описом тільки типових втілень і не призначений для обмеження більш широких аспектів даного винаходу. Фактично, середньому фахівцю буде очевидно, що різні модифікації та зміни можуть бути зроблені в даному винаході, не відступаючи від області або суті винаходу. Наприклад, можливості, представлені або описані як частина одного із втілень, можуть використовуватися в іншому втіленні, щоб одержати додаткове втілення. Передбачається, що даний винахід охоплює такі модифікації та зміни, які знаходяться в межах області заявлених пунктів формули винаходу та їхніх еквівалентів.

Для зручності, деякі умови, використовувані в описі, прикладах та залежних пунктах формули винаходу, представлені в даному описі.

Визначення: як використовують у даному описі, термін "такий, що містить" в даному розкритті може означати «такий, що включає» або може мати значення, яке звичайно надається терміну «такий, що містить» у Патентному законі США.

Кращі суміші для місцевого нанесення включають суміші, у яких 1-арилпіразол є сполукою формули:



де:

R₁ позначає атом галогену, CN або алкіл;
R₂ позначає S(O)_nR₃ або 4,5-диціаноімідазол-2-іл або галогеналкіл;

R₃ позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, галогеналкеніл або галогеналкініл;

R₄ позначає гідроген, галоген, NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇, C(O)OR₇, алкіл, галогеналкіл, OR₈ або -N=C(R₈)(R₁₀) замісник;

R₅ і R₆ незалежно позначають атом гідрогену, алкіл, галогеналкіл, C(O)-алкіл, S(O)_qCF₃ або алкоксикарбонільний радикал, або R₅ та R₆ разом можуть утворювати кільце, що містить від 5 до 7 членів;

R₇ позначає алкіл або галогеналкільну групу;

R₈ позначає алкіл, галогеналкіл або гідроген;

R₉ позначає алкіл або гідроген;

R₁₀ позначає необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

R₁₁ і R₁₂ незалежно один від одного позначають гідроген, галоген, CN або NO₂;

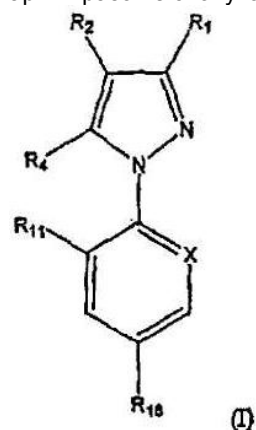
R₁₃ позначає атом галогену або галогеналкіл, галогеналкокси, S(O)_qCF₃ або SF₅ групу;

m, n, q і r незалежно один від одного позначають ціле число, що дорівнює 0, 1 або 2;

X позначає тривалентний атом нітрогену або C-R₁₂ радикал, при цьому три інші валентності на атомі карбону утворюють частину ароматичного кільця; і

необов'язково, фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Більш кращою сумішшю є така, у якій 1-N-арилпіразол є сполукою формули:



де:

означає атом галогену, CN або метил;

R₁ позначає атом галогену, CN або метил;

R₂ позначає S(O)_nR₃ або 4,5-диціаноімідазол-2-іл або галогеналкіл;

R₃ позначає алкіл, галогеналкіл, галогеналкеніл або галогеналкініл;

R₄ позначає гідроген чи атом галогену або NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ або C(O)OR₇, алкіл, галогеналкіл або OR₈ або -N=C(R₈)(R₁₀) групу;

R₅ і R₆ незалежно позначають атом гідрогену або алкіл, галогеналкіл, C(O)-алкіл, S(O)_qCF₃ або алкоксикарбонільну групу, або R₅ і R₆ разом можуть утворювати кільце, що містить від 5 до 7 членів;

R₇ позначає алкіл або галогеналкільний замісник;

R₈ позначає алкіл або галогеналкіл або гідроген;

R₉ позначає алкіл або атом гідрогену;

R₁₀ позначає необов'язково заміщений арил або необов'язково заміщену гетероарильну групу;

R₁₁ і R₁₂ незалежно один від одного позначають гідроген, галоген, CN або NO₂;

R₁₃ позначає атом галогену або галогеналкіл, галогеналкокси, S(O)_qCF₃ або SF₅ групу;

m, n, q і r незалежно один від одного позначають ціле число, що дорівнює 0, 1 або 2;

X позначає тривалентний атом нітрогену або C-R₁₂, три інші валентності атома вуглецю утворюють частину ароматичного кільця;

за умови, що коли R₁ є метилом, то або R₃ є галогеналкілом, R₄ є NH₂, R₁₁ позначає Cl, R₁₃ позначає CF₃ і X позначає N, або R₂ позначає 4,5-диціаноімідазол-2-іл, R₄ позначає Cl, R₁₁ позначає Cl, R₁₃ позначає CF₃ і X позначає C-Cl; та/або

ще краще, даний винахід забезпечує антипаразитарну pour-on суміш, у якій 1-N-арилпіразол в антиектопаразитарній комбінації є сполукою формули (I), де:

R₁ позначає атом галогену, CN або метил;

R₂ позначає S(O)_nR₃ або 4,5-диціаноімідазол-2-іл або галогеналкіл;

R₃ позначає C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл;

R₄ позначає гідроген або атом галогену; або NR₅R₆, S(O)_mR₇, C(O)R₇ або C(O)OR₇, алкіл, галогеналкіл або OR₈ або -N=C(R₈)(R₁₀);

R₅ і R₆ незалежно позначають атом гідрогену або C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C(O)C₁-C₆-алкіл, S(O)_qCF₃, C₁-C₆-ацил або C₁-C₆-алкоксикарбоніл; R₅ і R₆ разом можуть утворити кільце, що містить від 5 до 7 членів, яке може включати один або два двовалентних гетероатоми, вибрані з групи, що включає кисень або сульфур;

R₇ позначає C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл;

R₈ позначає C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл або атом гідрогену;

R₉ позначає C₁-C₆-алкіл або атом гідрогену;

R₁₀ позначає необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщену гетероарильну групу, у якій замісники вибирають із групи, що включає

галоген, OH, -O-C₁-C₆-алкіл, -S-C₁-C₆-алкіл, ціано або C₁-C₆-алкіл;

R₁₁ і R₁₂, незалежно один від одного, позначають гідроген, галоген, CN або NO₂;

R₁₃ позначає галоген, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-галогеналкокси, S(O)_qCl₃ або SF₅ групу; i,

m, n, q і r незалежно один від одного мають значення 0, 1 або 2;

(b) рідкий зв'язуючий носій включає розчинник і співрозчинник, де розчинник вибраний з групи, що включає ацетон, ацетонітрил, бензиловий спирт, бутоксіетоксіетанол, диметилацетамід, диметилформамід, н-бутиловий ефір дипропіленгліколю, моноетиловий ефір етиленгліколю, монометилацетамід, монометиловий ефір дипропіленгліколю, рідкі поліоксіетиленгліколі, пропіленгліколь, 2-піролідон, зокрема, N-метилпіролідон, моноетиловий ефір діетиленгліколю, етиленгліколь, діетилфталатні ефіри жирної кислоти, такі як діетил- або діізобутиладіпат, та суміш, принаймні, двох цих розчинників, і співрозчинник вибраний з групи, що включає етанол, ізопропанол або метанол; і

(c) інгібітор кристалізації, вибраний з групи, що включає аніогенну поверхнево-активну речовину, катіогенну поверхнево-активну речовину,

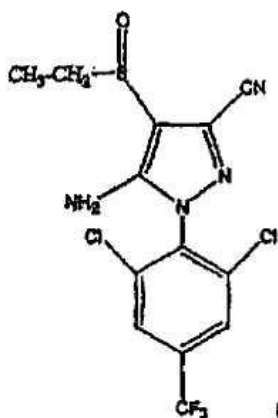
неіогенну поверхнево-активну речовину, сіль аміну, амфотерну поверхнево-активну речовину або полівінілпіролідон, полівінілові спирти, співполімери вінілацетату та вінілпіролідону, поліетиленгліколі, бензиловий спирт, маніт, гліцерин, сорбіт, поліоксіетиловані ефіри сорбіту; лецитин, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози і акрилові похідні, або суміш інгібіторів кристалізації.

Особливо кращими pour-on сумішами є такі, у яких 1-N-арилпіразольне похідне в антиектопаразитарній комбінації є сполукою, у якій кільце, утворене за допомогою двовалентного алкіленового замісника, утвореного R₅ і R₆ та атомом нітрогену, до якого R₅ і R₆ приєднані, має 5, 6 або 7 членів, або в якому R₁ позначає CN, R₃ позначає C₁-C₆-галогеналкіл, R₄ позначає NH₂, R₁₁ і R₁₂ незалежно один від одного позначають гідроген або галоген і R₁₃ позначає C₁-C₆-галогеналкіл.

I, нарешті, найкращими 1-N-арилпіразолами, що пропонуються для застосування в spot-on і pour-on сумішах за винаходом, є:

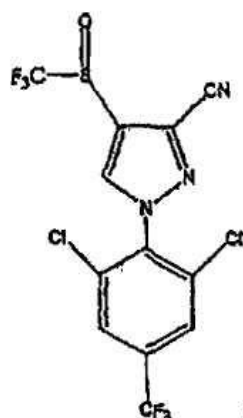
(A) 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторметилсульфінілпіразол; або

(B) 1-N-фенілпіразольне похідне формули:



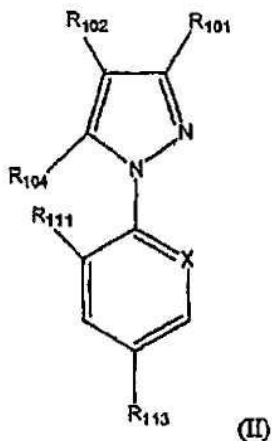
(I-A)

або



(I-B)

Інші 1-N-арилпіразольні похідні, які пропонуються застосовувати в суміші за винаходом, як кращі, представлені такою формулою (II):



(II)

де:

R₁₀₁ позначає ціано, -C(O)-алкіл, C(S)NH₂, алкіл, галогеналкіл, C(=NOH)NH₂ або C(=NNH₂)NH₂;

R₁₀₂ позначає S(O)_nR₁₀₃, алкеніл, галогеналкеніл, циклоалкіл, галогеноциклоалкіл або алкініл;

R₁₀₃ позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, галогеналкеніл або галогеналкініл;

R₁₀₄ позначає -N=C(R₁₀₅)-Z-R₁₀₆, -N=C(R₁₀₅)-N(R₁₀₇)-R₁₀₈; або -N(R₁₀₉)-C(R₁₀₅)=NR₁₀₆;

R₁₀₅ позначає гідроген, алкіл; або алкіл, заміщений галогеном, алкокси, галогеналкокси чи -S(O)_mR₁₀₅;

R₁₀₆ і R₁₀₇ кожний незалежно позначають гідроген, алкіл, алкеніл або алкініл, або алкіл, заміщений одним чи більше атомом галогену, алкокси, галогеналкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ціано або -S(O)_mR₁₁₅; або алкіл, заміщений за допомогою фенілу або піридилу, кожний з яких необов'язково заміщений за допомогою однієї чи

більше груп, вибраних з галогену, нітро та алкільної групи; або

R_{107} і R_{108} можуть утворювати, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, кільце від 3- до 7-членного, яке може додатково містити один або більше гетероатомів, вибраних з кисню, нітрогену або сульфуру;

R_{108} позначає алкокси, галогеналкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, $-C(O)R_{114}$ або $-S(O)R_{110}$;

R_{109} , R_{110} і R_{114} позначають алкіл або галогеналкіл;

R_{111} і R_{112} незалежно вибрані з галогену, гідрогену, CN і NO_2 ;

R_{113} вибраний з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, $-S(O)_qCF_3$ і $-SF_5$;

R_{115} позначає алкіл або галогеналкіл;

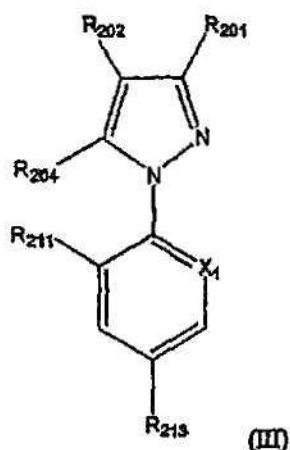
X вибраний з нітрогену та C- R_{112} ;

Z позначає O, $S(O)_a$; або NR_{107} ;

a' , m' , n' і q' незалежно вибрані з 0, 1 і 2; і

t' має значення 0, 1 або 2; та їхні ветеринарно прийнятні солі.

Інші кращі 1-N-арилпіразольні похідні, які можуть бути включені в суміші за винаходом, є сполуками, що мають формулу (III):



де:

R_{201} позначає ціано, $C(O)$ -алкіл, $C(S)NH_2$, алкіл, $C(=NOH)NH_2$ або $C(=NNH_2)NH_2$;

R_{202} позначає $S(O)_nR_{203}$, алкеніл, галогеналкеніл, циклоалкіл, галогеноциклоалкіл або алкініл;

R_{203} позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, галогеналкеніл або галогеналкініл;

R_{204} позначає $-N(R_{205})C(O)CR_{206}R_{207}R_{208}$, $-N(R_{205})C(O)$ -арил або $-N(R_{205})C(O)OR_{207}$;

R_{205} позначає алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, галогеноциклоалкіл, циклоалкілалкіл, галогеноциклоалкілалкіл, алкоксіалкіл, галогеналкоксіалкіл, алкеніл, галогеналкеніл, алкініл, галогеналкініл;

R_{206} позначає гідроген, галоген, алкокси, галогеналкокси, алкоксіалкіл, галогеналкоксіалкіл, формілокси, алкілкарбонілокси, галогеналкілкарбонілокси, алкілтіо, галогеналкілтіо, алкілсульфініл, галогеналкілсульфініл, алкілсульфоніл, галогеналкілсульфоніл, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкіламіно, ди(галогеналкіл)аміно, циклоалкілокси, галогеноциклоалкілокси, алкоксіалкокси, галогеналкоксіалкокси, алкоксіалкоксіалкокси, арилокси, або арилалкокси;

R_{207} і R_{208} незалежно позначають гідроген, алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, або галогеноциклоалкіл; або R_{207} і R_{208} можуть утворювати разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, 3-7-членне кільце, яке додатково може містити один або більше гетероатомів, вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру;

X_1 вибраний з нітрогену та C- R_{212} ;

R_{211} і R_{212} незалежно вибрані з галогену, гідрогену, CN і NO_2 ;

R_{213} вибраний з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, $-S(O)_kCF_3$ і $-SF_5$; і

h і k незалежно вибрані з 0, 1 і 2;

та ветеринарно прийнятний носій, наповнювачі та солі.

Кращим класом сполук формули (II) для застосування в суміші за винаходом є такий, у якому:

R_{101} позначає ціано або алкіл;

R_{102} позначає $S(O)_nR_{103}$;

R_{103} позначає алкіл або галогеналкіл;

R_{104} позначає $-N=C(R_{105})-Z-R_{106}$;

R_{105} позначає гідроген, алкіл або галогеналкіл;

Z позначає O, $S(O)_a$ або NR_{107} ;

R_{106} і R_{107} незалежно вибрані з гідрогену та незаміщеного чи заміщеного алкілу; або

R_{106} і R_{107} можуть утворювати разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 3-7-членне кільце, яке може додатково містити один або більше гетероатомів, вибраних з кисню, нітрогену або сульфуру; X вибраний з нітрогену та C- R_{112} ;

R_{111} і R_{112} незалежно вибрані з галогену, гідрогену, CN та NO_2 ;

R_{113} вибраний з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, $-S(O)_qCF_3$ і $-SF_5$;

a' , n' і q' незалежно вибрані з 0, 1 і 2.

Краще, R_{106} позначає алкіл, заміщений за допомогою одного або більшого числа атомів галогену, алкокси, галогеналкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, сульфиду, сульфоксиду, сульфону, або фенільних чи піридинських залишків, у яких кожний фенільний або піридинський залишок необов'язково заміщений за допомогою однієї або більшого числа груп, вибраних з галогену, нітро і алкілу.

Краще, 1-N-арилпіразол має одну або більше таких ознак:

R_{101} позначає ціано;

R_{104} позначає $-N=C(R_{105})-Z-R_{106}$;

Z позначає $-NR_{107}$;

X позначає C- R_{112} ; R_{111} та R_{112} позначають атом хлору; і R_{113} позначає CF_3 , OCF_3 , або $-SF_5$;

R_{112} позначає $-S(O)_nCF_3$ і n має значення 0, 1, або 2.

Крім того, кращий клас 1-N-арилпіразолів, що може бути включений в суміші або способи за винаходом, представлений сполуками формули II, у якій:

R_{101} позначає ціано або алкіл; R_{104} позначає $-N=C(R_{105})-Z-R_{106}$; і R_{105} позначає гідроген або C- R_{103} алкіл.

Сполуки формули (II) краще мають одну або більше таких ознак:

R_{101} позначає ціано або метил;

R_{103} позначає галогенметил (краще, CF_3);

R_{111} і R_{112} кожний незалежно позначають атом галогену;

X позначає C- R_{112} ;

R_{113} позначає галогеналкіл (краще, CF_3), галогеналкокси (краще, OCF_3), або $-SF_5$; або n' має значення 0, 1 або 2 (краще, 0 або 1).

Крім того, кращим класом сполук формули (II) для застосування в сумішах та способах за винаходом є такий, у якому:

R_{101} позначає ціано;

R_{102} позначає $S(O)_n-R_{103}$;

R_{103} позначає галогенметил;

R_{104} позначає $-N=C(R_{105})-Z-R_{106}$;

Z позначає NR_{107} ;

R_{105} позначає гідроген або алкіл;

R_{106} і R_{107} кожний незалежно позначають гідроген, алкіл, алкеніл або алкініл; або алкіл, заміщений за допомогою одного або більшого числа атомів галогену, алкокси, галогеналкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ціано або $-S(O)_m R_{15}$; або алкіл, заміщений за допомогою фенілу або піридилу, кільця яких необов'язково заміщені за допомогою однієї або більшого числа груп, вибраних з галогену, нітро та алкілу;

X вибраний з нітрогену та C- R_{112} ;

R_{106} і R_{112} кожний незалежно позначають атом галогену; R_{113} вибраний з галогенаалкілу, галогеналкокси та $-SF_5$; R_{115} позначає алкіл або галогеналкіл; і

m' і n' незалежно вибрані з 0, 1 і 2.

Крім того, кращим класом сполук формули (II) є такий, у якому:

R_{101} позначає ціано;

R_{102} позначає $S(O)_n CF_3$;

R_{104} позначає $-N=C(R_{105})-Z-R_{106}$ або $-N=C(R_{105})-N(R_{107})-R_{108}$;

Z позначає NR_{107} ;

R_{105} позначає гідроген або алкіл;

R_{106} і R_{107} кожний незалежно позначають гідроген, алкіл, алкеніл або алкініл; або алкіл, заміщений за допомогою одного або більшого числа атомів галогену, алкокси, галогеналкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ціано або $-S(O)_k R_{115}$; або метил, заміщений за допомогою фенілу або піридилу, кільця яких необов'язково заміщені за допомогою однієї або більшого числа груп, вибраних з галогену, нітро та алкілу;

R_{108} позначає алкокси, галогеналкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно або $-S(O)_k R_{110}$;

X вибраний з нітрогену та C- R_{112} ;

R_{109} , R_{110} і R_{111} незалежно позначають алкіл або галогеналкіл;

R_{111} і R_{112} позначають кожний атом хлору;

R_{113} позначає CF_3 або $-SF_5$; і

m' і n' мають значення 0, 1 або 2; і t' має значення 0 або 2.

Крім того, кращим класом сполук формули (II) є такий, у якому:

R_{101} позначає ціано;

R_{102} позначає $S(O)_n CF_3$;

R_{104} позначає $-N=C(R_{105})-Z-R_{106}$;

Z позначає NR_{107} ;

R_{105} позначає гідроген або метил;

R_{106} та R_{107} кожний незалежно позначають гідроген, алкіл, алкеніл або алкініл; або алкіл, замі-

щений за допомогою одного або більшого числа атомів галогену, алкокси, галогеналкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ціано або $-S(O)_m R_{115}$; або алкіл, заміщений за допомогою фенілу або піридилу, кільця яких необов'язково заміщені за допомогою однієї або більшого числа груп, вибраних з галогену, нітро та алкілу;

X позначає C- R_{112} ;

R_{111} і R_{112} позначають кожний атом хлору;

R_{113} позначає CF_3 або $-SF_5$;

m' має значення 0, 1 або 2; і

n' має значення 0 або 1.

Крім того, кращим класом сполук формули (II) є такий, у якому:

R_{101} позначає ціано;

R_{102} позначає $S(O)_n CF_3$;

R_{104} позначає $-N=C(R_{105})-Z-R_{106}$;

Z позначає NR_{107} ;

R_{105} і R_{107} позначають кожний атом гідрогену;

R_{106} позначає алкіл або галогеналкіл;

X позначає C- R_{112} ;

R_{111} і R_{112} позначають кожний атом хлору;

R_{113} позначає CF_3 або $-SF_5$; і

n' має значення 0.

Сполуками формули (III), кращими відповідно до даного винаходу, є такі, у яких:

R_{201} позначає ціано;

R_{202} позначає $S(O)_h R_{203}$;

R_{203} позначає алкіл або галогеналкіл;

R_{204} позначає $-N(R_{205})C(O)CR_{206}R_{207}R_{208}$;

R_{205} позначає алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл і галогеноциклоалкілалкіл;

R_{206} позначає алкокси, галогеналкокси, або гідроген;

R_{207} і R_{208} незалежно позначають гідроген, алкіл, або галогеналкіл; або R_{207} і R_{208} можуть утворювати разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, 3-7-членне кільце, яке додатково може містити один або більше гетероатомів, вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру;

X_1 вибраний з нітрогену та C- R_{212} ;

R_{211} і R_{212} незалежно вибрані з галогену, гідрогену, CN і NO_2 ;

R_{213} вибраний з галогену, галогеналкілу, галогеналкокси, $-S(O)_k CF_3$ і $-SF_5$; і

h і k незалежно вибрані з 0, 1 і 2.

Кращою групою сполук формули (III) є така, у якій кільце, що утворюється за допомогою R_{207} і R_{208} , містить один або більше гетероатомів, краще, один атом кисню. Сполуки формули (III) за даним винаходом, краще, мають одну або більше таких ознак:

R_{201} позначає ціано;

R_{203} позначає галогенметил, краще, CF_3 ;

R_{211} і R_{212} незалежно позначають галоген;

X_1 позначає C- R_{212} ;

R_{213} позначає галогеналкіл, галогеналкокси або $-SF_5$; або

h має значення 0 або 1 або 2, краще, 0 або 1.

Кращим класом сполук є такий, у якому R_{204} позначає $N(R_{205})C(O)CR_{206}R_{207}R_{208}$.

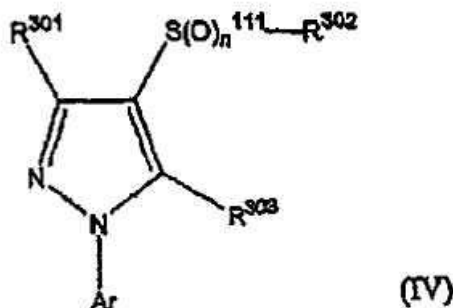
Іншим кращим класом сполук є такий, у якому R_{204} позначає $N(R_{205})C(O)$ -арил.

Іншим кращим класом сполук є такий, у якому R_{204} позначає $N(R_{205})C(O)OR_{207}$.

Краще, R_{205} позначає C_1 - C_4 -алкіл, ще краще, C_1 - C_2 алкіл, найкраще, метил.

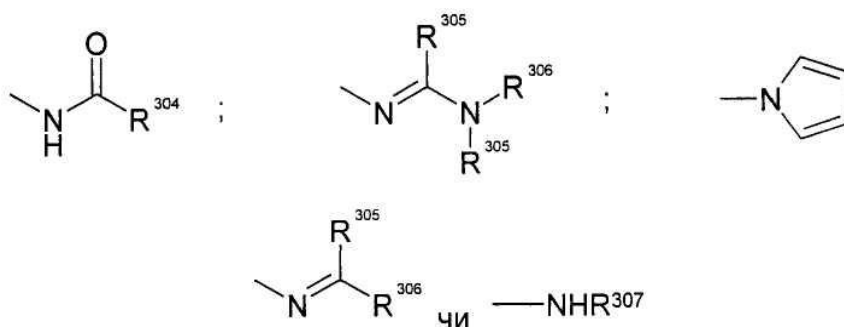
Краще, R_{206} позначає алкокси, ще краще, метокси, етокси або пропокси.

Краще, R_{207} і R_{208} обидва позначають гідроген. Іншою особливо кращою групою 1-N-арилпіразольних похідних є 4-тіокарбонілпіразольні похідні формули:



у якій
 R^{301} позначає $H_2N-C(S)-$,
 R^{302} позначає галогеналкіл, галогеналкеніл або галогеналкініл,

R^{303} позначає гідроген, аміно або одну з таких груп:



де
 R^{304} позначає алкіл, галогеналкіл, алкоксилкіл, або в кожному випадку необов'язково заміщений феніл або піридил,

R^{305} позначає гідроген або алкіл,
 R^{306} позначає гідроген, алкіл, або в кожному випадку необов'язково заміщений феніл або піридил, і

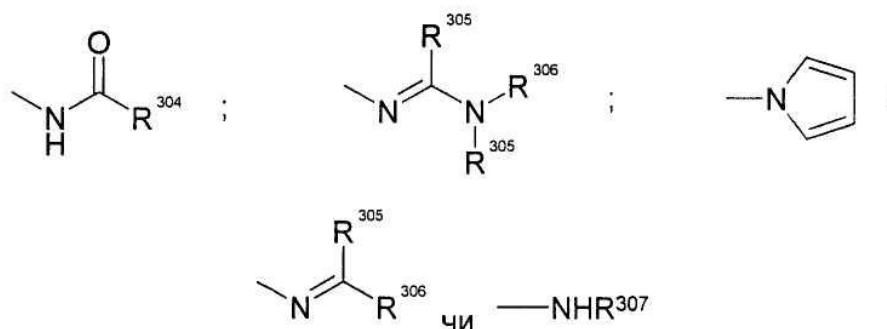
R^{307} позначає алкіл, алкеніл, алкініл, форміл, алкілкарбоніл, галогеналкілкарбоніл або алкоксикарбоніл;

Ar позначає в кожному випадку необов'язково заміщений феніл або піридил, та

n позначає число, що дорівнює 0, 1 або 2. Особливо кращими похідними формули (IV) є такі, у яких

R^{301} позначає $H_2N-C(S)-$;
 R^{302} , краще, позначає (C_1-C_6) -галогеналкіл, що має від 1 до 12 атомів галогену; (C_2-C_6) -галогеналкеніл, що має від 1 до 8 атомів галогену, або (C_1-C_6) -галогеналкініл, що має від 1 до 6 атомів галогену;

R^{303} , краще, позначає гідроген, аміно або одну з таких груп:



де:

R^{304} позначає (C_1-C_6) -алкіл, (C_1-C_6) -галогеналкіл, що має від 1 до 3 атомів галогену, (C_1-C_6) -алкокси- (C_1-C_6) -алкіл, або позначає феніл чи піридил, кожний з яких необов'язково є 1-3 заміщеним за допомогою однакових або різних замісників, вибраних з групи, що включає ціано, нітро, галоген, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкілтіо, C_1-C_4 -галогеналкіл, C_1-C_4 -галогеналкокси або C_1-C_4 -галогеналкілтіо, які містять у кожному випадку від 1 до 5 атомів галогену,

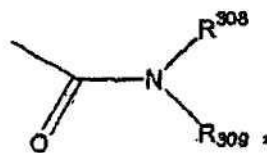
R^{305} позначає гідроген або (C_1-C_6) -алкіл,

R^{306} позначає гідроген, (C_1-C_6) -алкіл, феніл, які необов'язково є 1-3 заміщеними за допомогою однакових або різних замісників, вибраних з групи, що включає ціано, нітро, галоген, C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкілтіо, C_1-C_4 -галогеналкіл, C_1-C_4 -галогеналкокси або C_1-C_4 -галогеналкілтіо, які у кожному випадку містять від 1 до 5 атомів галогену або гідроксил, або позначає піридил, заміщений за допомогою ціано, нітро, галогену, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкілтіо, C_1-C_4 -галогеналкілу, C_1-C_4 -галогеналкокси або C_1-C_4 -галогеналкілтіо, що мають у кожному випадку від 1 до 5 атомів галогену, і

R^{307} позначає (C_1-C_6) -алкіл, (C_2-C_6) -алкеніл, (C_2-C_6) -алкініл, форміл, (C_1-C_6) -алкілкарбоніл, (C_1-C_6) -галогеналкілкарбоніл, що має від 1 до 6 атомів галогену, або (C_1-C_6) -алкоксикарбоніл;

Ак, краще, позначає феніл або піридил, кожний з яких є необов'язково 1-3 заміщеним за допомогою однакових або різних замісників, вибраних з групи, що включає галоген, галогено- (C_1-C_6) -

алкіл, галогено- (C_1-C_6) -алкілтіо, галогено- (C_1-C_6) -алкокси, (C_1-C_6) -алкокси, метокси, гідазин, (C_1-C_6) -діалкілгідазино, аміно, (C_1-C_6) -алкіламіно, ді- (C_1-C_6) -алкіламіно, (C_1-C_6) -алкіліміно, ціано, (C_1-C_6) -алкілтіо або групу



у якій

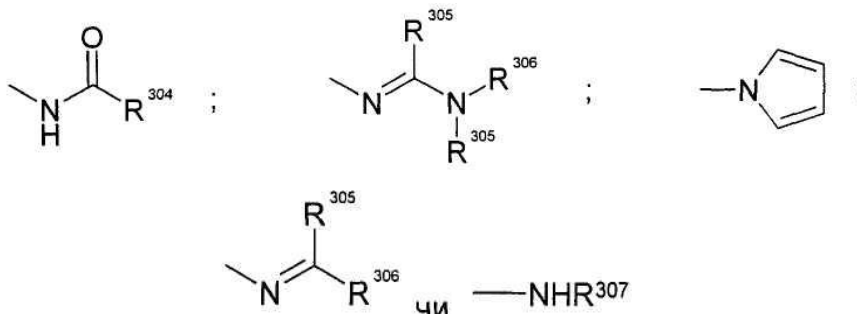
R^{308} і R^{309} є однаковими або різними і позначають гідроген або (C_1-C_6) -алкіл;

n^{111} , краще, позначає число, що дорівнює 0,1 або 2.

R^{301} позначає $H_2N-C(S)-$;

R^{302} , особливо краще, позначає (C_1-C_4) -галогеналкіл, що має 1 чи 9 однакових або різних атомів галогену, вибраних з групи, що включає фтор, хлор і бром, (C_2-C_4) -галогеналкеніл, що має від 1 до 5 однакових або різних атомів галогену, вибраних з групи, що включає фтор, хлор або бром, або (C_2-C_4) -галогеналкініл, що має від 1 до 5 однакових або різних атомів галогену, вибраних з групи, що включає фтор, хлор і бром;

R^{303} , особливо краще, позначає гідроген, аміно або одну з таких груп:



де R^{304} позначає (C_1-C_4) -алкіл, (C_1-C_4) -галогеналкіл, що має 1-3 атоми галогену, (C_1-C_4) -алкокси- (C_1-C_2) -алкіл, або феніл, які необов'язково є 1-3 заміщеними за допомогою однакових або різних замісників, вибраних з групи, що включає гідроксил, ціано, нітро, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_2 -галогеналкіл, C_1-C_2 -галогеналкокси або C_1-C_2 -галогеналкілтіо, що має в кожному випадку від 1 до 3 атомів галогену,

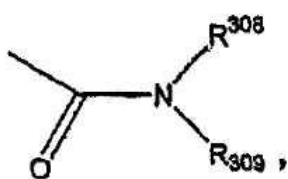
R^{305} позначає гідроген або (C_1-C_4) -алкіл,

R^{306} позначає гідроген, (C_1-C_4) -алкіл або феніл, які необов'язково є монозаміщеними або двозаміщеними за допомогою однакових або різних замісників, вибраних з групи, що включає гідроксил, ціано, нітро, галоген, C_1-C_4 -алкіл, C_1-C_4 -алкокси, C_1-C_2 -галогеналкіл, C_1-C_2 -галогеналкокси або C_1-C_2 -галогеналкілтіо, що має в кожному ви-

падку від 1 до 3 атомів галогену, зокрема, 4-гідрокси-4-метоксифеніл, і

R^{307} позначає (C_1-C_4) -алкіл, (C_2-C_4) -алкеніл, (C_2-C_4) -алкініл, форміл, (C_1-C_4) -алкілкарбоніл, (C_1-C_4) -галогеналкілкарбоніл, що мають від 1 до 5 однакових або різних атомів галогену, вибраних з групи, що включає фтор, хлор або бром, або (C_1-C_4) -алкоксикарбоніл;

Аг, особливо краще, позначає феніл або піридил, кожний з яких необов'язково є 1-3 заміщеним за допомогою однакових або різних замісників, вибраних з групи, що включає фтор, хлор, трифторметил, трифторметилтіо, трифторметокси, метокси, гідазин, диметилгідазино, аміно, метиламіно, диметиламіно, імінометил, ціано, метилтіо або групу

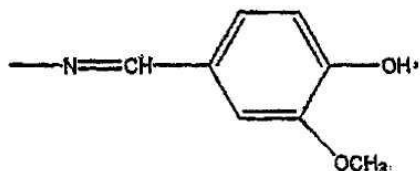
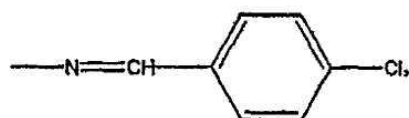
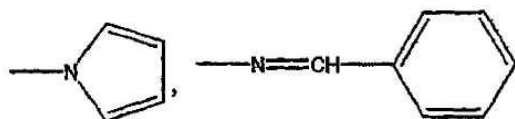


де R^{308} і R^{309} є однаковими або різними і позначають гідроген або (C_1-C_4) -алкіл;
 n^{111} , особливо краще, позначає число, що дорівнює 0, 1 або 2.

Найкращими сполуками формули (IV) є такі, у яких:

R^{301} позначає $H_2N-C(S)-$;
 R^{302} , найкраще, позначає одну з таких груп: -
 CF_3 , $-CHF_2-CF_2-CH_3$, $-CF_3-CHF_2$, $-CF_2CHFCl$, $-CH_2-$
 CF_3 , $-CH_2CF_2Cl$, $-CH_2-CF_2-CHF_2$, $-CF_2-CFCl-CF_3$, $-$
 $C(Cl)(CF_3)-CF_2Cl$, $-C(Cl)(CF_3)-CHCl-CF_3$,
 $-C(CF_3)=CCl_2$;

R^{303} , найкраще, позначає гідроген, аміно або одну з груп: $-NH-CO-CH_3$, $-NH-CO-C_2H_5$, $-N=CH-$
 NH_2 , $-N=C(CH_3)-NH_2$, $-N=CH-N(CH_3)_2$, $-N=C(CH_3)-$
 $N(CH_3)_2$,



$-NHC_2H_5$ або $-NH-CH_2-CH=CH_2$.

Ag, найкраще, позначає

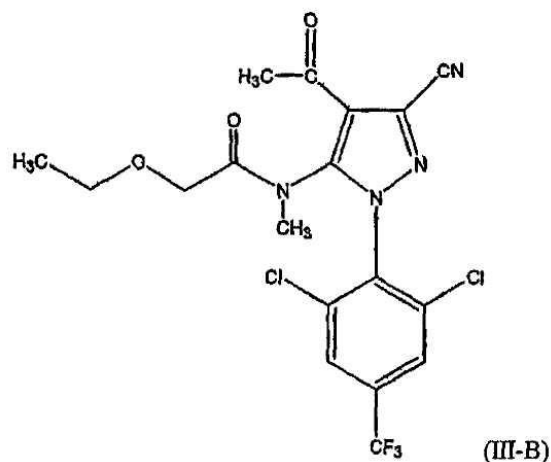
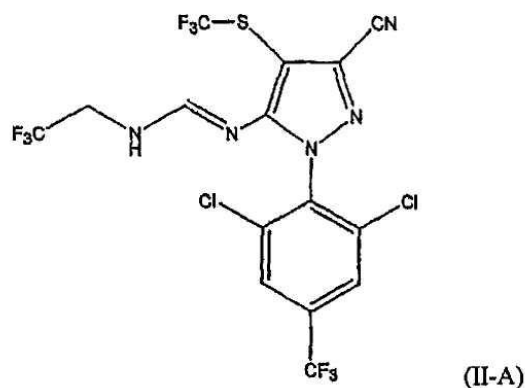
(1) феніл, що є двозаміщеним або трьохзаміщеним за допомогою однакових або різних замісників, де фтор або хлор знаходяться в 2-положенні, трифторметил - в 4-положенні, і фтор, хлор, ціано, метокси, метилтіо, трифторметил, трифторметок-

си, трифторметилтіо або гідразино - в 6-положенні; або

(2) 2-піридинільний замісник, що заміщений в 4-положенні трифторметилом і в 6-положенні - фтором або хлором.

n^{111} , найкраще, позначає одне з цілих чисел 0, 1 або 2. Найкращою сполукою є така, у якій R^{302} позначає $-CF_3$, R^{303} позначає аміно, Ag позначає феніл, що є трьохзаміщеним і замісники представляють в 2-положенні хлор, в 4-положенні трифторметильну групу та в 6-положенні хлор, і n має значення 1.

Особливо кращі сполуки представлені наступними формулами.

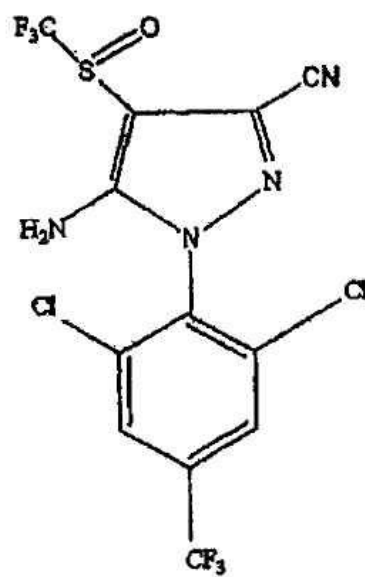
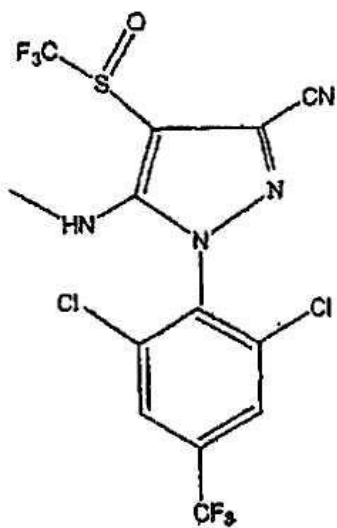
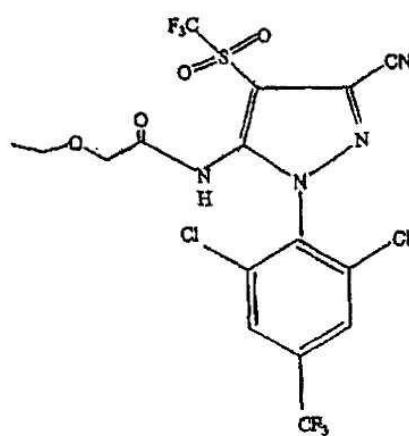
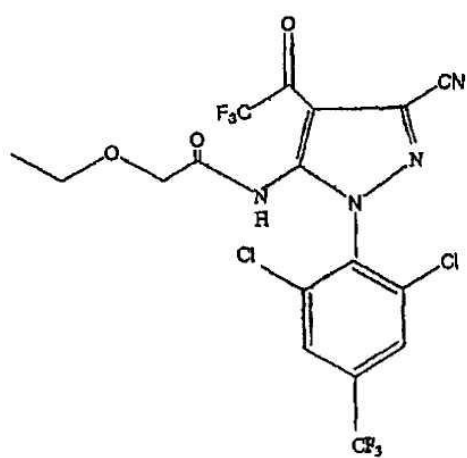
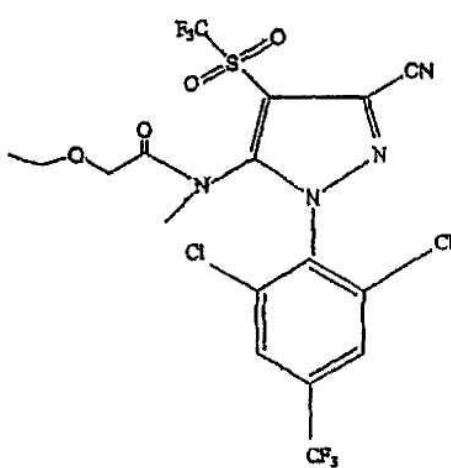
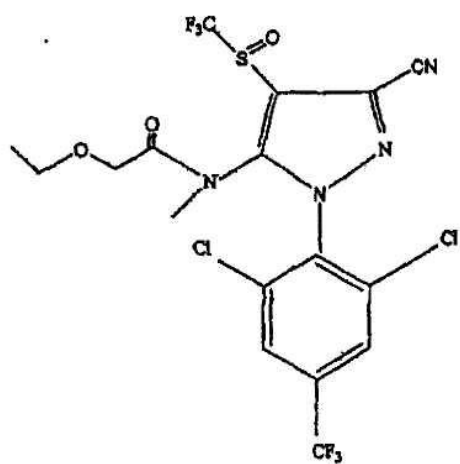


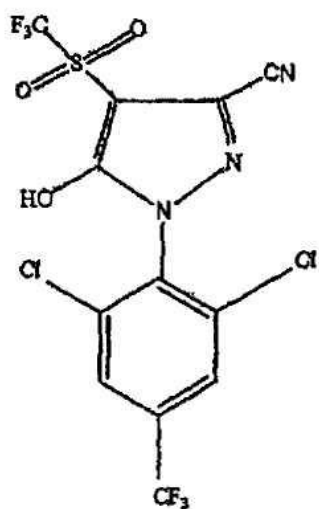
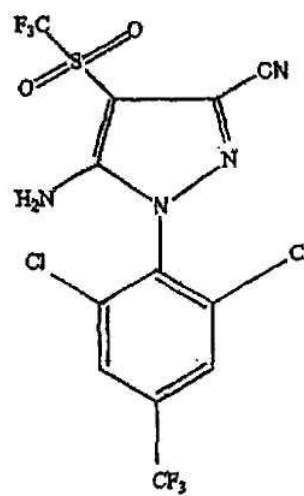
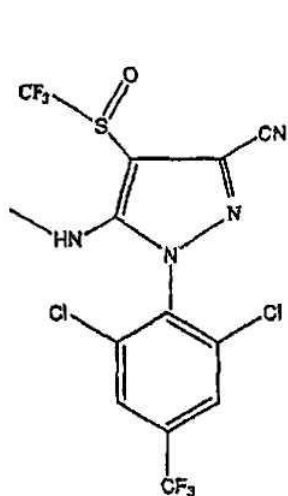
Інші кращі 1-N-арилпіразоли включають такі сполуки:

33

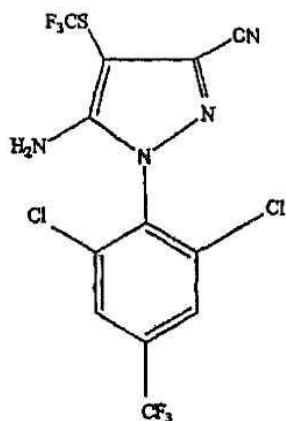
86609

34

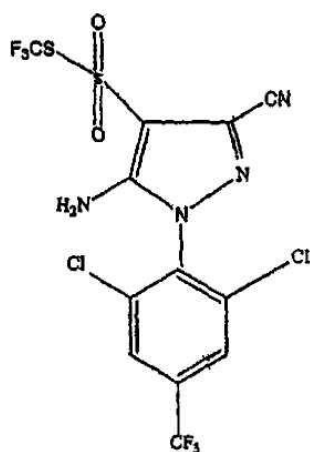




Особливо кращі 1-N-арилпіразольні похідні, на додаток до фіпронілу, включають тіофіпроніл



і сульфонфіпроніл



На додаток до патенту з описом раніше розглянутих 1-N-арилпіразольних похідних, середній фахівець може одержати ці сполуки шляхом модифікації методик, описаних в DE 19928155, DE 19853560, WO 2000031043, DE 19650197, WO 9824769, US 6265430, US 2001007876, які всі включені в даний винахід у вигляді посилань.

Алкільні групи, включені у визначення сполук (1) формули (I), як правило, містять від 1 до 6 атомів карбону. Кільце, утворене за допомогою R_5 і R_6 та атома азоту, до якого вони приєднані, є, як правило, 5-, 6- або 7-членним кільцем.

Якщо інше не визначено, алкільні та алкоксигрупи, як правило, є нижчим алкілом і алкоксигрупами, які мають від 1 до 6 атомів карбону, краще, від 1 до 4 атомів карбону. Звичайно галогеналкіл, галогеналкокси та алкіламіногрупи мають від 1 до 4 атомів карбону. Галогеналкіл і галогеналкоксигрупи можуть нести один або більше атомів галогену; кращі групи цього класу включають $-CF_3$ і $-OCF_3$. Циклоалкільні групи, як правило, мають від 3 до 6 атомів карбону, краще, від 3 до 5 атомів карбону, і можуть бути заміщені одним або більшим числом атомів галогену. Алкеніл, галогеналкеніл, алкініл і галогеналкінільні групи, як правило, містять від 3 до 5 атомів карбону. Термін арил, як правило, позначає феніл, піридил, фурил і тіофеніл, кожний з яких необов'язково заміщений одним чи більшим числом атомів галогену, алкілом, галогеналкілом, нітро, алкокси, галогеналкокси, гідрокси, аміно, алкіламіно або діалкіламіно. У сполуках формул (I)-(III), термін заміщений алкіл позначає алкіл, що заміщений за допомогою, наприклад, одного або більшого числа атомів галогену, алкокси, галогеналкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ціано або $-S(O)_mR_{115}$; або алкіл, заміщений за допомогою фенілу чи піридилу, кожний з яких необов'язково заміщений за допомогою однієї або більшого числа груп, вибраних з галогену, нітро та алкілу; де R_{115} позначає алкіл або галогеналкіл і m має значення 0, 1 або 2. Краще, в сполуках формули (I), алкільні групи, як правило, заміщені 1-5 атомами галогену, краще, 1-3 атомами галогену. Атоми хлору та фтору є кращими.

Сполуки формули, у якій R_{104} позначає $-N=C(R_{105})-Z-R_{106}$, Z позначає NR_{107} і R_{106} позначає атом гідрогену, можуть мати вигляд таутомерної по відношенню до подвійного зв'язку ізомерної форми $-NH-C(R_{105})=N-R_{107}$. Зрозуміло, що обидві такі форми охоплені даним винаходом.

У сполуках формули (III) забезпечені такі приклади замісників:

Прикладом циклоалкілалкілу є циклопропілметил; прикладом циклоалкокси є циклопропілокси;

Прикладом алкоксіалкілу є CH_3OCH_2- ;

Прикладом алкоксіалкокси є CH_3OCH_2O- ;

Прикладом алкоксіалкоксіалкокси є $CH_3OCH_2OCH_2O-$;

Прикладом арилокси є феноксигрупа; і

Прикладом арилалкоксигрупи є бензилокси або 2-фенілетокси.

Загалом, в діалкіламіно або ди(галогеналкіл)аміногрупах, алкільні і галогеналкільні групи на атомі азоту можуть бути вибрані незалежно одна від одної.

Кращий клас сполук формули (I) включає такі сполуки, у яких R_1 позначає CN, R_3 позначає галогеналкіл, R_4 позначає NH_2 , R_{11} і R_{12} незалежно один від одного позначають атом галогену і R_{13} позначає галогеналкіл. Ще краще, X позначає C- R_{12} . Особливо кращою сполукою формули (I) за винаходом є 5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-

трифторметилфеніл)-4-

трифторметилсульфінілпіразол або фіпроніл.

Сполуки формул (I)-(III) можуть бути одержані відповідно до тих або інших способів, описаних у WO 87/3781, 93/6089, 94/21606 і 00/59862 чи EP 295117, або будь-якими іншими способами, наявними в розпорядженні середнього фахівця, що є експертом у хімічному синтезі. Для хімічного одержання продуктів за винаходом, досить бути фахівцем середньої кваліфікації, тобто, мати у своєму розпорядженні, наприклад, повний вміст «Chemical Abstracts» і матеріали, наведені в даному винаході.

Як було вказано вище, амітраз добре відомий середньому фахівцю і може бути одержаний з комерційного джерела. Амітраз належить до хімічної групи, відомої як формамідини. Таким чином, винахід охоплює застосування в композиціях та способах за винаходом, принаймні, одного формамідину, такого як амітраз. Формамідини є інсектицидами, що мають структуру $-N=CH-N$, такі як амітраз, хлордимеформ, хлормебуформ, форметанат і диметил-2-(2'-метил-4'-хлорфеніл)формамідин (хлорфенамідин), при цьому, не ґрунтуючись на конкретній теорії, вони є корисними як інсектициди за рахунок інгібування моноаміноксидази та/або за рахунок впливу на нервову систему комах (наприклад, на чутливі до електричного потенціалу закінчення в мембранах нервів) і є особливо корисними проти всіх стадій розвитку іксодових кліщів та кліщів. Кількості зазначених інсектицидів для нанесення на тварин можуть бути визначені на підставі відомих застосувань цих інсектицидів, без додаткового експерименту (наприклад, MITABAN є комерційно доступним в США амітразним продуктом, апробованим на великій рогатій худобі, свинях і собаках, який звичайно використовують як ошейник для собак, але також випускається у рідких формах, таких як рідкі концентрати; амітраз має оральну дозу LD50 для пацюків 800мг/кг, дермальну дозу LD50 для кроликів >200мг/кг; у випадку нанесення на шкіру собаки у вигляді 0,025% розчину амітраз створює перехідний седативний ефект, зниження ректальної температури та збільшення вмісту глюкози в крові; і амітраз добре переноситься, коли ним годують при концентрації 0,25мг/кг/добу протягом 90 днів; при дозах 1-4мг/кг спостерігають стабільно гіперглікемію, але седативний ефект є найчастішим несприятливим ефектом). Відповідно, формамідин, краще, амітраз, може бути застосований у композиціях та способах за винаходом, тобто, амітраз є типовим формамідином, що може бути застосований за винаходом.

Антипаразитарні сполуки, застосовні в даному винаході, також включають сполуки з овцидним та/або ларвіцидним ефектом на ранніх стадіях розвитку різних ектопаразитів. Багато з них вже відомі, наприклад, з US 5439924. Серед цих сполук є сполуки-регулятори росту комах (IGR), які діють або блокуванням розвитку ранніх стадій (яйця та личинки) в зрілі стадії або шляхом інгібування синтезу хітину. Крім того, відомий FR-A-2713889, який загалом описує комбінації, принаймні, однієї сполуки типу IGR (регулятор росту ко-

мах), сполуки з властивостями інгібіторів ювенального гормону та синтезу хітину, причому принаймні одна із трьох N-арилдіазольних сполук, зокрема, фіпроніл, є придатною для контролю багатьох шкідливих комах, що належать до самих різних підкласів. Див. також US 6797724, 6685954, 6413542, 6096329, кожний з яких, разом з усіма документами, наведеними в кожному з цих патентів, включений в даний винахід як посилення, так само як власне IGR та суміші, що додатково містять один або більшу кількість формамідів, таких як амітраз або хлордимеформ, які можуть бути використані при практичній реалізації даного винаходу.

IGR сполуки є іншим класом інсектицидів або акарицидів, які передбачаються в сумішах принада за даним винаходом. Сполуки, що належать до цієї групи, відомі практично і належать до широкого спектру різних хімічних класів. Всі ці сполуки діють шляхом втручання в розвиток або ріст шкідливих комах. Сполуки з овідним та/або ларвіцидним ефектом на ранніх стадіях різних ектопаразитів вже відомі, наприклад, з US 5439924. Серед цих сполук описаними є такі IGR сполуки, що діють шляхом блокування розвитку ранніх стадій (яйця та личинки) в зрілі стадії або шляхом інгібування синтезу хітину. Регулятори росту комах описані, наприклад, в US 3748356; US 3818047; US 4225598; US 4798837; і US 4751225, а також в EP 179022 або UK 2140010. FR A-2713889 описує загально IGR комбінації, що включають, принаймні, одну сполуку з властивостями інгібіторів ювенального гормону та синтезу хітину з, принаймні, однією з трьох N-арилдіазольних сполук, зокрема, фіпронілом, для контролю багатьох шкідливих комах, що належать до різних підкласів.

Приклади IGR сполук, які можуть бути використані в даному винаході, включають сполуки, що імітують ювенальні гормони, зокрема:

азадирхтин (Agridine)
діофенолан (Novartis)
феноксикарб (Novartis)
гідропрен (Novartis)
кінопрен (Novartis)
метопрен (Novartis)
пірипроксифен (Sumitomo/Mgk)
тетрагідроазадирахтин (Agridyne)
хлор-2-(2-метилпропіл)-5-5-(6-йод-3-піридилметокси)піридин-3(2H)-он та інгібітори синтезу хітину, зокрема:

хлорфлуазурон (Ishihara Sangyo)
циромазин (Novartis)
дифлубензурон (Solvay Duphar)
флуазурон (Novartis)
флуциклоксурон (Solvay Duphar)
флуфеноксурон (Cyanamid)
гексафлумурон (Dow Elanco)
луфенурон (Novartis)
тебуфенозид (Rohm & Haas)
тефлубензурон (Cyanamid)
трифлумурон (Bayer).

Ці сполуки визначені за допомогою їхньої загальноприйнятої міжнародної назви (The Pesticide Manual, 10th edition, 1994, Ed. Clive Tomlin, Great Britain).

Інгібітори синтезу хітину також включають сполуки, такі як 1-(2,6-дифторбензоїл)-3-(2-фтор-4-(трифторметил))фенілмочевина, 1-(2,6-дифторбензоїл)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторетокси))фенілмочевина та 1-(2,6-дифторбензоїл)-3-(2-фтортрифторметил)фенілмочевина. Новалурон (Isagro, італійська компанія) є також прикладом IGR сполук.

Кращі IGR сполуки включають метопрени, пірипроксифени, гідропрен, циромазин, луфенурон, 1-(2,6-дифторбензоїл)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)-фенілмочевину та новалурон.

Інший клас сполук, що може бути об'єднаний з антиектопаразитарною комбінацією за винаходом, включає авермектин та мільбеміцинові похідні, піретроїди, бензамідазоли та імідазоли. Кращі авермектини або мільбеміцини включають дорамектин, енамектин, абамектин, еприномектин, івермектин, селамектин, моксидектин та оксим мільбеміцину. Кращі піретроїди включають піретрини, перметрини, резметрин і сумітрин. Кращі бензімідазоли включають альбендазол, фенбендазол, мебендазол, оксibenдазол і триклабендазол. Кращим імідазолотіазолом є левамизол. Кількість цих сполук, що має бути включена в таку антиектопаразитарну комбінацію, залежить від типу тварини та ступеня зараження. Кількості цих сполук легко визначаються середнім фахівцем. Типові кількості становлять від 0,001мг/кг до 100мг/кг, причому авермектини мають кращий діапазон від 0,001мг/кг до 10мг/кг, а інші класи - від 0,1мг/кг до 100мг/кг.

Введення суміші за винаходом може бути періодичним у часі, і вона може бути уведена щодня, щотижня, раз на два тижня, щомісяця, раз на два місяця, раз на квартал, або навіть протягом більш тривалого часу. Інтервал часу між обробками залежить від таких факторів, як оброблюваний(і) паразит(и), ступінь зараження, тип тварини, ссавця або птаха, і середовище проживання. Середньому фахівцю добре відомо, як визначити конкретний період введення для конкретної ситуації. Даний винахід розглядає спосіб постійної боротьби з паразитом у навколишньому середовищі, в якому тварина зазнає сильного паразитарного впливу, коли введення здійснюють з частотою набагато меншою, ніж щоденне введення. Наприклад, для ссавців, таких як собаки та кішки, обробку відповідно до винаходу краще проводити щомісяця.

Суміші spot-on можуть бути одержані шляхом розчинення активних інгредієнтів у фармацевтичному або ветеринарно прийнятному носії. Альтернативно, spot-on суміш може бути одержана шляхом інкапсуляції активного інгредієнта для того, щоб залишити залишок терапевтичного агента на шкірній поверхні тварини. Вміст терапевтичного агента в цих сумішах буде змінюватися у залежності від виду тварини, яку піддають лікуванню, від тяжкості та типу інфекції та ваги тіла хазяїна. Сполуки можуть бути введені безперервно, особливо для профілактики, відомими способами. Звичайно, застосування однієї дози, що складає від близько 0,001 до близько 10мг на кг ваги тіла, за одне введення або у вигляді роздільних доз протягом періоду від 1 до 5 днів, буде задовільним, але, звичайно,

но, можуть бути випадки, коли потрібні більш високі або більш низькі рівні доз, що вводяться в межах конкретного періоду введення для конкретної ситуації. Даний винахід передбачає спосіб боротьби з москітами в навколишньому середовищі, у якому тварина зазнає сильного москітного впливу, коли введення здійснюються з частотою набагато нижче щоденної. Наприклад, для ссавців, таких як собаки, кішки та птахи, обробку відповідно до винаходу, краще, проводять щомісяця.

Суміші spot-on і pour-on можуть бути одержані шляхом розчинення активних інгредієнтів у фармацевтичному або ветеринарно прийнятному носії. Альтернативно, суміш для місцевого нанесення може бути одержана шляхом інкапсуляції активного інгредієнта, щоб залишити залишок терапевтичного агента на поверхні шкіри тварини. Вміст терапевтичного агента в комбінації буде змінюватися у залежності від виду тварини, яку лікують, від тяжкості та типу інфекції та ваги тіла хазяїна. Сполуки можуть застосовуватися безперервно, особливо для профілактики, відомими способами. Звичайно, застосування однієї дози, що складає від близько 0,001 до близько 10 мг 1-N-арилпіразолу та від 0,01 до близько 100 мг/кг амітразу на кг ваги тіла, за одне введення або у вигляді роздільних доз протягом періоду від 1 до 5 днів, буде задовільним, але, звичайно, можуть бути випадки, коли потрібні більш високі або більш низькі рівні доз, що вводяться в межах конкретного періоду введення для конкретної ситуації. Середньому фахівцю добре відомо, як визначити конкретний режим дозування для конкретної тварини та паразита.

Краще, проста суміш, що містить 1-N-арилпіразольне похідне, знаходиться в по суті рідкому носії та має форму, що уможливає однократне застосування або повторне застосування, повторюване невелику кількість разів. Суміш вводять тварині на дуже обмеженій області тіла, краще, між двома лопатками. Середньому фахівцю добре відомо, як визначити конкретний режим дозування для конкретної тварини та паразита. Найкраще, ця локалізована зона на тілі тварини має площу поверхні менш ніж 10 cm^2 , особливо, від 5 до 10 cm^2 . Зокрема, було виявлено, що така суміш є високоефективною проти цільових паразитів.

Лікування, краще, полягає в однократному введенні хазяїну дози, що містить від близько 0,001 до близько 100 мг/кг сполуки формули (II).

Кількість 1-N-арилпіразольних сполук для тварин, що мають невеликий розмір, краще становить більш ніж приблизно 0,01 мг, найкраще, від близько 1 до близько 50 мг/кг ваги тварини.

Також може бути кращим застосування сумішей з контрольованим вивільненням.

Даний винахід також забезпечує спосіб чищення шерсті та шкіри тварин шляхом видалення паразитів, які присутні в їхніх виділеннях і випорожненнях. Тварини, піддані лікуванню у такий спосіб, мають шерсть, кращу на вигляд та більш приємну на дотик.

Винахід також стосується способу, що має терапевтичну мету, призначеного для лікування та

профілактики паразитозів, що мають патогенні наслідки.

В іншому кращому втіленні винахід забезпечує композицію для боротьби із блохами у невеликих ссавців, особливо, собак і кішок, яка характеризується тим, що містить, принаймні, одну сполуку формули (II), як визначено вище.

Суміші за даним винаходом забезпечують для місцевого нанесення концентрований розчин, суспензію, мікроемульсію або емульсію періодичного введення на місце ураження тварини, як правило, між двома лопатками (типу розчину spot-on). Виявлено, що суміші за винаходом є особливо активними проти паразитів, коли їх застосовують по відношенню до тварин, таких як ссавці, особливо, собаки, кішки, вівці, свині, велика рогата худоба, коні, і птахів, особливо, курей, індичок і перепілок. Антиектопаразитарна комбінація може, краще, бути присутньою в таких сумішах у співвідношенні від близько 1% до близько 20%, краще, від близько 5% до близько 15% (проценти виражені як співвідношення ваги до об'єму = w/v). Рідкий зв'язуючий носій включає фармацевтично або ветеринарно прийнятний органічний розчинник і, необов'язково, органічний співрозчинник.

Також передбачені фармацевтичні або ветеринарно прийнятні кислотні або основні солі, де це можливо, активних сполук, забезпечуваних даним винаходом. Термін «кислота» стосується всіх фармацевтично або ветеринарно прийнятних неорганічних чи органічних кислот. Неорганічні кислоти включають такі кислоти, як галогеноводневі кислоти, такі як бромистоводнева та хлористоводнева кислоти, сірчані кислоти, фосфорні кислоти та азотні кислоти. Органічні кислоти включають всі фармацевтичні або ветеринарно прийнятні аліфатичні, аліциклічні та ароматичні карбонові кислоти, дикарбонові кислоти, трикарбонові кислоти та жирні кислоти. Кращими кислотами є насичені або ненасичені $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -аліфатичні карбонові кислоти з прямим або розгалуженим ланцюгом, які необов'язково заміщені галогеном або гідроксильними групами, або $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ -ароматичні карбонові кислоти. Прикладами таких кислот є вугільна кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, ізопропіонова кислота, валеріанова кислота, α -оксикислоти, такі як гліколева кислота та молочна кислота, хлороцтова кислота, бензойна кислота, метансульфонова кислота та саліцилова кислота. Приклади дикарбонових кислот включають щавлеву кислоту, яблучну кислоту, бурштинову кислоту, винну кислоту та малеїнову кислоту. Прикладом трикарбонової кислоти є лимонна кислота. Жирні кислоти включають всі фармацевтично або ветеринарно прийнятні насичені або ненасичені аліфатичні або ароматичні карбонові кислоти, що мають від 4 до 24 атомів карбону. Приклади включають масляну кислоту, ізомасляну кислоту, втор-масляну кислоту, лауринову кислоту, пальмітинову кислоту, стеаринову кислоту, олеїнову кислоту, лінолеву кислоту, ліноленову кислоту і фенілстеаринову кислоту. Інші кислоти включають глюконову кислоту, глікогептанову кислоту та лактобіонову кислоту.

Термін «основа» стосується всіх фармацевтично або ветеринарно прийнятних неорганічних або органічних основ. Такі основи включають, наприклад, солі лужних і лужноземельних металів, такі як солі літію, натрію, калію, магнію або кальцію. Органічні основи включають гідрокарбильні солі та солі гетероциклічних амінів, які включають, наприклад, морфолін і солі піперидину.

Органічний розчинник для рідкого носія повинен, краще, мати діелектричну проникність від близько 10 до близько 35, краще, від близько 20 до близько 30, причому вміст цього розчинника в загальній композиції, краще, відповідає залишку до 100% композиції. Середній фахівець вибере придатний розчинник на основі зазначених параметрів.

Органічний співрозчинник для рідкого носія повинен, краще, мати точку кипіння менше ніж приблизно 100°C, краще, менш ніж приблизно 80°C, і повинен мати константу діелектричної проникності від близько 10 до близько 40, краще, від близько 20 до близько 30; цей співрозчинник може, краще, бути присутнім у композиції в масовій пропорції (w/w) по відношенню до розчинника від близько 1/15 до близько 1/2; співрозчинник є легким для того, щоб діяти, зокрема, як промотор висушування і змішуватися з водою та/або з розчинником. Знову ж, середній фахівець в цій області вибере придатний співрозчинник на основі зазначених параметрів.

Органічний розчинник для рідкого носія включає звичайно прийнятні органічні розчинники, відомі з рівня техніки. Ці розчинники можуть бути знайдені, наприклад, в Remington Pharmaceutical Science, 16th Edition (1986). Зазначені розчинники включають, наприклад, ацетон, етилацетат, метанол, етанол, ізопропанол, диметилформамід, дихлорметан або моноетиловий ефір діетиленгліколю (Transcutol). До цих розчинників можуть бути додані різні наповнювачі відповідно до властивостей бажаних фаз, такі як C₈-C₁₀-каприловий/каприновий тригліцерид (Estasan or Miglyol 812), олеїнова кислота або пропіленгліколь.

Рідкий носій може також включати мікроемульсію. Мікроемульсії також є добре застосовними як рідкий зв'язуючий носій. Мікроемульсії є четвертинними системами, що містять водну фазу, масляну фазу, поверхнево-активну речовину та ко-поверхнево-активну речовину. Вони є напівпрозорими та ізотропними рідинами.

Мікроемульсії складені зі стабільних дисперсій мікрокраплинок водної фази в масляній фазі або, навпаки, мікрокраплинок масляної фази у водній фазі. Розмір цих мікрокраплинок менше, ніж 200nm (1000-10000nm для емульсій). Міжфазова плівка складається з переміжних молекул поверхнево-активної (SA) і ко-поверхнево-активної (Co-SA) речовини, які, знижуючи поверхневий натяг, дозволяють мікроемульсії утворюватися спонтанно.

Масляна фаза може бути, зокрема, сформована з мінеральних або рослинних масел, з ненасичених поліглікозильованих гліцеридів або з тригліцеридів, або, альтернативно, із сумішей таких сполук. Масляна фаза, краще, включає тригліце-

риди та, найкраще, середньоланцюгові тригліцериди, наприклад, C₈-C₁₀-каприловий/каприновий тригліцерид. Масляна фаза складає, зокрема, від близько 2 до близько 15%, зокрема, від близько 7 до близько 10%, краще, від близько 8 до близько 9% мас/мас, мікроемульсії.

Водна фаза включає, наприклад, воду або похідні гліколю, такі як пропіленгліколь, гліколеві ефіри, поліетиленгліколи або гліцерин. Пропіленгліколь, моноетиловий ефір діетиленгліколю та моноетиловий ефір дипропіленгліколю є особливо кращими. Звичайно, водна фаза знаходиться в пропорції від близько 1% до близько 4% об./об. в мікроемульсії.

Поверхнево-активні речовини для мікроемульсії включають моноетиловий ефір діетиленгліколю, монометильовий ефір дипропіленгліколю, поліглікозильовані C₈-C₁₀-гліцериди або полігліцерил-6-діолеат. На додаток до цих поверхнево-активних речовин, ко-поверхнево-активні речовини включають спирти з коротким ланцюгом, такі як етиловий спирт і пропанол.

Деякі сполуки є загальними для цих трьох компонентів, розглянутих вище, тобто, водної фази, поверхнево-активної речовини та ко-поверхнево-активної речовини. Однак середній фахівець використовує різні сполуки для кожного компонента з однієї суміші.

Співвідношення ко-поверхнево-активної речовини до поверхнево-активної речовини, краще, становить від близько 1/7 до близько 1/2. Мікроемульсії, краще, містять від близько 25% до близько 75% об./об. поверхнево-активної речовини та від близько 10% до близько 55% об./об. ко-поверхнево-активної речовини.

Аналогічно, співрозчинники також відомі середньому фахівцю з рівня техніки. Кращими співрозчинниками є такі, що є промоторами висихання та включають, наприклад, абсолютний етиловий спирт, ізопропіловий спирт (2-пропанол) або метанол.

Інгібітор кристалізації може, зокрема, бути присутнім у пропорції від близько 1% до близько 20% (мас./об.), краще, від близько 5% до близько 15%. Інгібітор, краще, проходить випробування, при якому 0,3мл розчину, що містить 10% (мас./об.) сполуки формули (I), у рідкому носії та 10% інгібітору, наносять на предметне скло при температурі 20°C і залишають стояти протягом 24 годин. Потім неозброєним оком спостерігають слайд. Прийнятними інгібіторами є ті, які при додаванні забезпечують утворення незначної кількості або відсутність кристалів, зокрема, менш ніж 10 кристалів, краще, 0 кристалів.

Хоча це не є кращим, суміш може необов'язково містити воду, зокрема, у пропорції від 0% до близько 30% (об./об.), зокрема, від 0% до близько 5%.

Суміш може також містити антиоксидант, призначений для уповільнення процесу окиснення на повітрі, причому цей агент, зокрема, є присутнім у пропорції від близько 0,005% до близько 1% (мас./об.), краще, від близько 0,01% до близько 0,05%.

Інгібітори кристалізації, які можуть використовуватися у винаході, включають:

- полівінілпіролідон, полівінілові спирти, співполімери вінілацетату та вінілпіролідону, поліетиленгліколь, бензиловий спирт, маніт, гліцерин, сорбіт або поліоксіетиловані складні ефіри сорбітану; лецитин або натрій-карбоксиметилцелюлозу; або акрилові похідні, такі як метакрилати та інші,

- аніоногенні поверхнево-активні речовини, такі як лужні стеарати, зокрема, стеарат натрію, кальцію або амонію; стеарат кальцію або стеарат триетаноламіну; абіетат натрію; алкілсульфати, зокрема, лаурилсульфати натрію та цетилсульфати натрію, додецилбензолсульфонат натрію або діоктилсульфосукцинат натрію; або жирні кислоти, зокрема, виділені з кокосової олії,

- катіоногенні поверхнево-активні речовини, такі як розчинні у воді четвертинні солі амонію формули $N^+R'R''R'''Y^-$, у якій радикали R є однаковими або різними, необов'язково, гідроксильованими вуглеводневими радикалами, та Y є аніоном сильної кислоти, таким як галоген, аніони сульфату та сульфонату; бромід цетилтриметиламонію є однією катіоногенною поверхнево-активною речовиною, що може бути використана,

- солі амінів формули $N^+R'R''R'''$, у якій радикали R є однаковими або різними, необов'язково, гідроксильованими вуглеводневими радикалами; гідрохлорид октадециламіну є однією катіоногенною поверхнево-активною речовиною, що може бути використана,

- неіоногенні поверхнево-активні речовини, такі як необов'язково поліоксіетиловані складні ефіри сорбітану, зокрема, полісорбат 80, або поліоксіетиловані алкілові ефіри; стеарат поліетиленгліколю, поліоксіетиловані похідні рицинової олії, багатозаміщені складні ефіри гліцерину, поліоксіетиловані жирні спирти, поліоксіетиловані жирні кислоти або співполімери етиленоксиду та пропіленоксиду,

- амфотерні поверхнево-активні речовини, такі як заміщені лаурилові сполуки бетаїну,

- або, краще, суміш принаймні двох названих вище сполук.

В особливо кращих втіленнях може бути використана пара інгібіторів кристалізації. Такі пари включають, наприклад, комбінації плівкоутворювального агента полімерного типу та поверхнево-активного агента. Ці агенти можуть бути вибрані, зокрема, зі сполук, згаданих вище як інгібітори кристалізації.

Особливо кращі плівкоутворювальні агенти полімерного типу включають:

- різні класи полівінілпіролідону,

- полівінілові спирти, і

- співполімери вінілацетату та вінілпіролідону.

Особливо кращі поверхнево-активні агенти, включають такі, які одержують із неіоногенних поверхнево-активних речовин, краще, поліоксіетилованих складних ефірів сорбітану та, зокрема, різних класів полісорбату, наприклад, полісорбату 80.

Плівкоутворювальний агент і поверхнево-активний агент можуть, зокрема, бути введені у подібних або ідентичних кількостях у межах зага-

льних кількостей інгібітору кристалізації, згаданого раніше.

Слід відзначити, що складена в такий спосіб пара забезпечує об'єктивну відсутність кристалізації на шерсті та підтримання косметичного зовнішнього вигляду шерсті, тобто, без тенденції до злипання, чи липкого зовнішнього вигляду, незважаючи на високу концентрацію активної речовини.

Особливо кращі антиоксиданти є відомими з рівня техніки і включають, наприклад, бутильований гідроксіанізол, бутильований гідрокситолуол, аскорбінову кислоту, метабісульфіт натрію, пропілгалат, тіосульфат натрію або суміш не більш ніж двох з них.

Суміші ад'ювантів, розглянутих вище, добре відомі середньому фахівцю і можуть бути одержані з комерційних джерел або за допомогою відомих методик. Ці концентровані композиції, як правило, одержують шляхом простого змішування компонентів, як визначено вище; краще, починаючи зі змішування активного продукту в основному розчиннику з наступним додаванням інших інгредієнтів або ад'ювантів.

Застосовуваний об'єм може становити від близько 0,3мл до близько 1мл, краще, близько 0,5мл для кішок і від близько 0,3мл до близько 5мл для собак, залежно від ваги тварини.

Розчин розчини відповідно до винаходу є краще маслянистими, як правило, містять розріджувач або наповнювач, а також розчинник (органічний розчинник) для сполуки формули (II), якщо остання не розчинна у розріджувачі. Кращими є низькі концентрації від близько 0,05% до близько 10% мас/об., зокрема, від близько 0,1% до близько 2%. Оптимальний об'єм складає від близько 0,25% до близько 1,5%, зокрема, в області близько 1%.

Органічні розчинники, які можуть бути використані в згаданих розчинних розчинах за винаходом, можуть бути одержані, зокрема, з: ацетилтрибутилцитрату, складних ефірів жирних кислот, таких як диметильовий складний ефір, діізобутиладипату, ацетону, ацетонітрилу, бензилового спирту, бутоксіетоксіетанолу (butyl diglycol), диметилацетаміду, диметилформаміду, н-бутилового ефіру дипропіленгліколю, етанолу, ізопропанолу, метанолу, моноетилового ефіру етиленгліколю, моноетилового ефіру етиленгліколю, моноетилового ефіру етиленгліколю, моноетилового ефіру дипропіленгліколю, рідких поліоксіетиленгліколей, пропіленгліколю, 2-піролідону, зокрема, N-метилпіролідону, моноетилового ефіру діетиленгліколю, етиленгліколю та діетиленгліколю, або суміші, принаймні, двох з цих розчинників.

Наповнювач або розріджувач для розчинів за винаходом, згаданих вище, можуть бути виготовлені, зокрема, з:

рослинних масел, таких як соєва олія, арахісова олія, рицинова олія, кукурудзяна олія, бавовняна олія, оливкова олія, олія з насіння винограду, соняшникова олія і так далі; неорганічних масел, таких як вазелін, парафін, силікон і так далі; аліфатичних або циклічних вуглеводнів або, альтернативно, наприклад, із середньоланцюгових (зокрема, від C₈ до C₁₂) тригліцеридів.

Краще, додають зм'якшувач та/або агент поліпшення розтікання та/або плівкоутворювальний агент, який вибирають, зокрема, з:

полівінілпіролідону, полівінілових спиртів, співполімерів вінілацетату та вінілпіролідону, поліетиленгліколей, бензилового спирту, маніту, гліцерину, сорбіту, поліоксєтилованих складних ефірів сорбіту; лецитину, натрій-карбоксиметилцелюлози, силіконових масел, полідіорганосилоксанових масел, зокрема, полідиметилсилоксанових (PDMS) масел, наприклад, тих, що містять функціональні силаноли, або мас-ла 45V2,

аніоногенних поверхнево-активних речовин, таких як лужні стеарати, зокрема, стеарат натрію, калію або амонію; стеарат кальцію або стеарат триетаноламіну; абітат натрію; алкілсульфати, зокрема, лаурилсульфати натрію та цетилсульфати натрію, додецилбензолсульфонат натрію або діоктилсульфосукцинат натрію; або жирні кислоти, зокрема, виділені з кокосової олії,

катионогенних поверхнево-активних речовин, таких як розчинні у воді четвертинні солі амонію формули $N^+R'R''R'''Y^-$, у якій радикали R є однаковими або різними, необов'язково, гідроксильованими вуглеводневими радикалами, і Y^- позначає аніон сильної кислоти, такий як галоїд, аніони сульфату та сульфонату; бромід цетилтриметиламонію належить до катионогенних поверхнево-активних речовин, що можуть бути використані,

солей амінів формули $N^+R'R''R'''$, у якій радикали R є однаковими або різними, необов'язково гідроксильованими вуглеводневими радикалами; гідрохлорид октадециламіну належить до катионогенних поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані,

неіоногенних поверхнево-активних речовин, таких як необов'язково поліоксєтиловані складні ефіри сорбітану, зокрема, полісорбат 80, або поліоксєтиловані алкілові ефіри; стеарат поліетиленгліколю, поліоксєтиловані похідні рицинової олії, багатоосновні складні ефіри гліцерину, поліоксєтиловані жирні спирти, поліоксєтиловані жирні кислоти або співполімери етиленоксиду та пропіленоксиду,

амфотерних поверхнево-активних речовин, таких як заміщені лаурилові сполуки бетайну, або суміші, принаймні, двох з цих агентів.

Розчинник використовують у пропорції з концентрацією сполуки II та її розчинністю в цьому розчиннику.

Зм'якшувач, краще, використовують у пропорції від близько 0,1% до близько 10%, зокрема, від близько 0,25% до близько 5% об.

Даний винахід, крім того, забезпечує антипаразитарні суміші у вигляді спрею, які містять:

а) ефективну кількість антиектопаразитарної комбінації, що включає похідне 1-N-арилпіразолу та амітраз; і

б) фармацевтично або ветеринарно прийнятний рідкий зв'язуючий носій. Кращі зв'язуючі носії включають ізопропанол, етанол, метанол, ацетон, простий ефір(и), пропіленгліколь, поліетиленгліколь, 1,3-діоксолан (glycol formal), моноетиловий ефір діетиленгліколю (DGME) і ДМСО.

Приклади

Наступні не обмежуючі приклади демонструють суть винаходу:

Приклад 1

Наступні суміші відповідно до даного винаходу одержують за допомогою звичайної методики:

Інгредієнт	Кількість (% мас/об.)
фіпроніл	10,0
амітраз	5,0
етанол	10,0
полівідон	5,0
полісорбат 80	5,0
бутильований гідроксіанізол	0,02
бутильований гідрокситолуол	0,01
моноетиловий ефір діетиленгліколю	до 100

Приклад 2

Наступні суміші відповідно до даного винаходу одержують за допомогою звичайної методики:

Інгредієнт	Кількість (% мас/об.)
фіпроніл	10,0
амітраз	15,0
етанол	10,0
полівідон	5,0
полісорбат 80	5,0
бутильований гідроксіанізол	0,02
бутильований гідрокситолуол	0,01
моноетиловий ефір діетиленгліколю	до 100

Приклад 3

Наступні суміші відповідно до даного винаходу одержують за допомогою звичайної методики:

Інгредієнт	Кількість (% мас/об.)
фіпроніл	10,0
амітраз	12,0
етанол	10,0
полівідон	5,0
полісорбат 80	5,0
бутильований гідроксіанізол	0,02
бутильований гідрокситолуол	0,01
моноетиловий ефір діетиленгліколю	до 100

Порівняльний приклад 4

Наступні суміші, що не відповідають даному винаходу, одержують за допомогою звичайної методики:

Інгредієнт	Кількість (% мас/об.)
фіпроніл	10,0
етанол	10,0
полівідон	5,0
полісорбат 80	5,0
бутильований гідроксіанізол	0,02
бутильований гідрокситолуол	0,01
моноетиловий ефір діетиленгліколю	до 100

Приклад 5

Тривалість дії суміші за прикладом 3 (відповідно до даного винаходу) порівнюють із сумішшю за порівняльним прикладом 4 проти кліщів на собаках. Результати представлені нижче:

Тривалість дії проти кліщів *Rhipicephalus sanguineus* на собаках (% ефективності протягом 48-

годинного підрахунку)

	Дні після лікування								
	2	9	16	23	30	37	44	51	58
Фіпроніл 10%	99,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	87,6%	74,8%	66,2%	36,3%
Фіпроніл 10% + Амїтраз 12%	99,1%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	94,8%	84,1%	83,5%

Як видно, суміш відповідно до даного винаходу залишається ефективною протягом більш тривалого часу, ніж самий лише фіпроніл.

Приклад 6

Ефективність впливу суміші за прикладом 3 (відповідно до даного винаходу) порівнюють із

сумішшю за порівняльним прикладом 4 проти кліщів на собаках. Результати представлені нижче:

Ефективність впливу проти кліщів *Rhipicephalus sanguineus* на собаках. (Підрахунок ефективності проводять через 6 годин після кожної щотижневої інвазії)

	Дні після лікування						
	0	7	14	21	28	35	42
Фіпроніл 10%	-	98,6%	91,0%	21,3%	18,8%	7,9%	-
Фіпроніл 10% + Амїтраз 12%	23,8%	100,0%	100,0%	95,6%	95,2%	52,2%	7,6%

Як видно, суміш відповідно до даного винаходу демонструє більш високу ефективність дії, ніж самий лише фіпроніл.

Приклад 7

Тривалість дії суміші за прикладом 3 (відповідно до даного винаходу) порівнюють із сумішшю

за порівняльним прикладом 4 проти бліх на собаках. Результати представлені нижче:

Тривалість ефективності проти бліх (% ефективності проти бліх вимірювали через 24 годин після кожної щотижневої інвазії)

	Дні після лікування					
	2	23	30	37	44	51
Фіпроніл 10%	100,0%	100,0%	99,0%	93,8%	69,4%	41,48%
Фіпроніл 10% + Амїтраз 12%	100,0%	100,0%	100,0%	98,4%	96,3%	94,6%

Як видно, суміш відповідно до даного винаходу залишається ефективною протягом більш тривалого часу, ніж суміш, що містить тільки фіпроніл. Така підвищена ефективність є дивною, тому що амїтраз, як відомо з рівня техніки, не використовуюється при лікуванні інвазій ссавців та птахів блохами.

Представлений вище опис призначений для ілюстрації, а не для обмеження винаходу. Різні зміни або модифікації у втіленнях, описані в даному винаході, можуть бути здійснені фахівцем середньої кваліфікації. Ці зміни можуть бути зроблені, не виходячи за межі винаходу та не відступаючи від його суті.