

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4098474号
(P4098474)

(45) 発行日 平成20年6月11日(2008.6.11)

(24) 登録日 平成20年3月21日(2008.3.21)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00	1 7 1
C O 7 D 231/44	(2006.01)	C O 7 D 231/44	

請求項の数 18 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2000-536379 (P2000-536379)
 (86) (22) 出願日 平成11年3月18日(1999.3.18)
 (65) 公表番号 特表2002-506819 (P2002-506819A)
 (43) 公表日 平成14年3月5日(2002.3.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/005815
 (87) 国際公開番号 W01999/047139
 (87) 国際公開日 平成11年9月23日(1999.9.23)
 審査請求日 平成14年4月24日(2002.4.24)
 (31) 優先権主張番号 60/078, 639
 (32) 優先日 平成10年3月19日(1998.3.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 9815802.5
 (32) 優先日 平成10年7月21日(1998.7.21)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 390023526
 メルク エンド カムパニー インコーポ
 レーテッド
 MERCK & COMPANY INC
 O P O R A T E D
 アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
 ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
 ュー 1 2 6
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100103920
 弁理士 大崎 勝真

前置審査

最終頁に続く

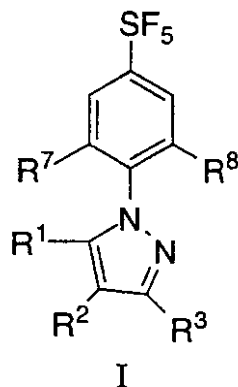
(54) 【発明の名称】 外部寄生虫侵入防除用硫黄ペンタフルオロフェニルピラゾール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(1) 式 I :

【化1】



(式中、R¹はNR⁴R⁵基であり、R²は-S(O)_nR⁶であり、R³は-CN又はCX-NY¹Y²であり、R⁴とR⁵は独立して水素又はアルキルであり、R⁶はハロアルキルであり、R⁷とR⁸は独立してハロゲンであり、XはO又はSであり、Y¹とY²

は独立して水素、ニトロ、アミノ、場合によりハロゲンで置換されたアルキル、シクロアルキル、ホルミル、 C_{2-7} アルカノイル、 C_{4-7} シクロアルキルカルボニル、 C_{2-7} アルコキシカルボニル、 C_{2-7} ハロアルコキシカルボニル、アリアル又は芳香族複素環基であるか、 Y^1 と Y^2 は一緒になってそれらが結合している窒素と共に場合によりハロゲン又はアルキルで置換された4～8員脂肪族複素環基を形成するか、 Y^1 と Y^2 は一緒になって $=CHY^3$ 基を形成するか、あるいは Y^1 は水素であり、 Y^2 はアルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、場合により置換基をもつアルキル又は $-S(O)_nR^6$ であり、 Y^3 はアルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリアル、芳香族複素環、又は場合によりハロゲンで置換されたアミノであり、 n は0、1又は2である)の化合物と、

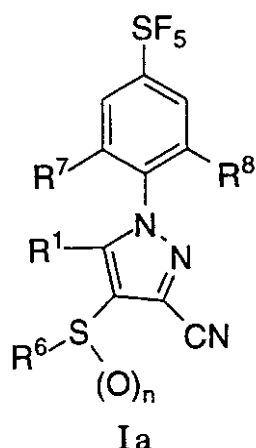
(2) 生物学的に許容可能なポリマーと、

(3) 親油性溶媒を含む注射用医薬組成物。

【請求項2】

前記化合物が式Ia：

【化2】



(式中、 R^1 は NR^4R^5 であり、 R^4 と R^5 は独立して水素又は C_{1-4} アルキルであり、 R^6 は C_{1-4} ハロアルキルであり、 R^7 と R^8 は独立してクロロ又はプロモであり、 n は0、1又は2である)をもつ請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

R^1 が NR^4R^5 であり、 R^4 と R^5 が独立して水素又はメチルであり、 R^6 がハロメチル又はハロエチルである請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

式Iの前記化合物が、

(1) 5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチルチオ)ピラゾール、

(2) 5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチルスルフィニル)ピラゾール、

(3) 5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)ピラゾール、及び

(4) 5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(1,1-ジフルオロエチルチオ)ピラゾールから構成される群から選択される請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

親水性溶媒をさらに含む請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

(1) 式Iの化合物1～30%と、

(2) 生分解性ポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマー1～20%w/vと、

(3) 親油性溶媒90～20%v/vと、

10

20

30

40

50

(4) 残余の親水性溶媒とを含む請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

- (1) 式I aの化合物1 ~ 30%と、
 (2) 生分解性ポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマー1 ~ 20% w/vと、
 (3) 親油性溶媒90 ~ 20% v/vと、
 (4) 残余の親水性溶媒とを含む請求項2に記載の組成物。

【請求項8】

式I aの前記化合物においてR¹がNR⁴R⁵であり、R⁴とR⁵が独立して水素又はメチルであり、R⁶がハロメチル又はハロエチルである請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

式Iの前記化合物が、

- (1) 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチルチオ)ピラゾール、
 (2) 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチルスルフィニル)ピラゾール、
 (3) 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル)ピラゾール、及び
 (4) 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオロフェニル) - 4 - (1, 1 - ジフルオロエチルチオ)ピラゾールから構成される群から選択される請求項6に記載の組成物。

【請求項10】

- (1) 式Iの化合物1 ~ 10%と、
 (2) 生分解性ポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマー1 ~ 10% w/vとを含む請求項6に記載の組成物。

【請求項11】

- (1) 式I aの化合物1 ~ 10%と、
 (2) 生分解性ポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマー1 ~ 10% w/vとを含む請求項7に記載の組成物。

【請求項12】

式I aの前記化合物においてR¹がNR⁴R⁵であり、R⁴とR⁵が独立して水素又はメチルであり、R⁶がハロメチル又はハロエチルである請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

式Iの前記化合物が、

- (1) 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチルチオ)ピラゾール、
 (2) 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチルスルフィニル)ピラゾール、
 (3) 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチルスルホニル)ピラゾール、及び
 (4) 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオロフェニル) - 4 - (1, 1 - ジフルオロエチルチオ)ピラゾールから構成される群から選択される請求項10に記載の組成物。

【請求項14】

- (1) 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチルチオ)ピラゾール5 ~ 10% w/vと、
 (2) 生分解性ポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマー5 ~ 10% w/vと、
 (3) 50 : 50 ~ 0 : 100比のグリセロールホルマル：トリアセチンとを含む請求項1に記載の組成物。

【請求項15】

被投与動物における嘔吐の可能性を避けるか又は減らしながら愛玩動物への外部寄生虫

10

20

30

40

50

侵入を防除する方法であって、請求項 1 に記載の医薬組成物を前記動物に注射することを特徴とする前記方法。

【請求項 1 6】

被投与動物における嘔吐の可能性を避けるか又は減らしながら愛玩動物への外部寄生虫侵入を防除する方法であって、請求項 6 に記載の医薬組成物を前記動物に注射することを特徴とする前記方法。

【請求項 1 7】

被投与動物における嘔吐の可能性を避けるか又は減らしながら愛玩動物への外部寄生虫侵入を防除する方法であって、請求項 7 に記載の医薬組成物を前記動物に注射することを特徴とする前記方法。

10

【請求項 1 8】

被投与動物における嘔吐の可能性を避けるか又は減らしながら愛玩動物への外部寄生虫侵入を防除する方法であって、請求項 1 4 に記載の医薬組成物を前記動物に注射することを特徴とする前記方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の要約

本発明は非常に強力な化合物を使用して外部寄生虫侵入を防除する方法、予想外に長期の効力期間を提供する前記化合物の長時間作用型注射用製剤及び前記化合物に付随し得る副作用を避けるか又は減らしながら前記化合物を投与する方法に関する。他の目的は以下の説明から自明である。

20

【0002】

発明の背景

吸血寄生虫の動物侵入、特にノミのペット侵入は当技術分野で依然として問題になっている。イヌやネコにノミが侵入すると、局所刺激や煩わしい引っ掻きの原因となる。強く引っ掻くと傷ができ、細菌感染の原因となる。

【0003】

動物からノミを駆除するために多種多様なノミ駆除又は幼虫駆除又は成虫駆除処置が開発されている。イヌ、ネコ、ハムスター等の家庭用ペットのノミ侵入を防除するために種々の製品が市販されている。大半の製品は高頻度で使用したり推奨量よりも多量に使用すると重大な結果を生じる恐れのある有害薬品を含有している。これらの薬品としては、プロポクスル(o - イソプロポクスフェニル)、メチルカルバメート、ダイアジノン、クロルピリホス、d - リモネン、シアノ(3 - フェノキシフェニル)メチル - 4 - クロロ - (1 - メチルエチル)ベンゼンアセテート、ピレスリン、ピペロニルブトキシド及びN - オクチルピシクロヘプタンジカルボキシミドが一般的である。これらの薬品は注意して使用すれば一般にノミに有効であるが、重大な副作用を伴うことが多い。これらの化合物に対するノミの耐性も実地に認められている。多くの製品は皮膚を過度に乾燥させたり、動物によっては湿疹やアレルギー反応を生じることもある。動物がノミに刺された部位を引っ掻いて生じた皮膚の傷から感染することもあり、感染はこれらの薬品により悪化することが多い。これらの薬品の多くは皮膚と毛を舌でなめて手入れするネコ等の動物の毛に施用することができない。これらの殺ノミ薬品を動物に施用する人は薬品に過度に接触しないように多くの場合は細心の注意が必要である。動物の世話をする人は薬品との持続接触を避けるようにゴム手袋をはめることが勧められている。動物と施用者の双方の目と粘膜に薬品が触れないように注意することも必要である。薬品を長期間吸い込むことも避けなければならない。これらの薬品の多くはすぐに生分解せず、誤用すると環境に有害である。従って、環境にやさしく、有害な副作用を避けながらノミを駆除するために有毛動物に施用可能な改善された十分に有効な材料が依然として求められている。

30

40

【0004】

式 I の 1 - (4 - SF₅ - フェニル)ピラゾールは殺虫剤として有用であると報告されている公知化合物である(米国特許第 5, 451, 598 号参照)。しかし、ノミやダニ等

50

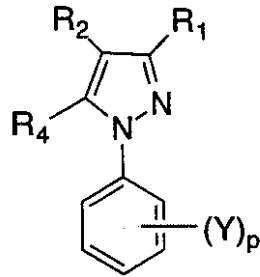
の外部寄生虫の動物侵入を防除するのに有用であるとは開示されていない。

【0005】

PCT公開出願第WO97/12521号は式1：

【0006】

【化5】

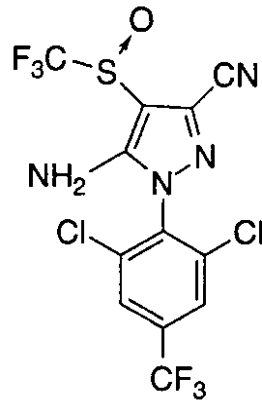


1

(式中、Yは特にハロゲン又はSF₅とすることができ、pは1~5とすることができる)の化合物を活性成分として含有するノミ及びダニに対する局所施用即使用可能溶液を開示している。請求項に記載された即使用可能溶液中の活性化化合物として具体的に例示されている唯一の化合物はフィプロニル2：

【0007】

【化6】



2

である。

【0008】

フィプロニルはノミ及びダニに対する局所製剤として市販されている。この化合物は全身投与すると動物に嘔吐を生じることが知られている。フィプロニルの局所投与の効力は3カ月以内である。

【0009】

本発明者らはあるSF₅-フェニルピラゾールがノミとダニに対して非常に強力な薬剤であることを発見した。より詳細には、これらのSF₅-フェニルピラゾールはノミに対してフィプロニルよりも高い効力を示す。SF₅-フェニルピラゾールは被投与動物における嘔吐及び/又は他の有害反応の可能性を避けるか又は減らしながら長期間にわたってノミ及び/又はダニに対して効力を提供するように全身投与用に処方することができる。

【0010】

発明の詳細な説明

本発明は愛玩動物の外部寄生虫侵入防除方法として、治療的に有効な量の式I：

【0011】

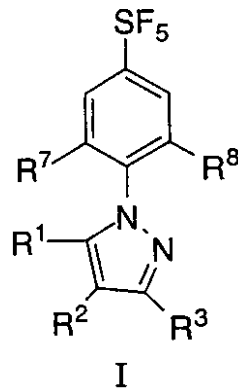
【化7】

10

20

30

40



10

(式中、 R^1 は水素、ハロゲン又は NR^4R^5 基であり、 R^2 は $-S(O)_nR^6$ であり、 R^3 は $-CN$ 又は $CX-NY^1Y^2$ であり、 R^4 と R^5 は独立して水素又はアルキルであり、 R^6 はハロアルキルであり、 R^7 と R^8 は独立してハロゲンであり、 X は O 又は S であり、 Y^1 と Y^2 は独立して水素、ニトロ、アミノ、場合によりハロゲンで置換されたアルキル、シクロアルキル、ホルミル、 C_{2-7} アルカノイル、 C_{4-7} シクロアルキルカルボニル、 C_{2-7} アルコキシカルボニル、 C_{2-7} ハロアルコキシカルボニル、アリーール又は芳香族複素環基であるか、 Y^1 と Y^2 は一緒になってそれらが結合している窒素と共に場合によりハロゲン又はアルキルで置換された 4 ~ 8 員脂肪族複素環基を形成するか、 Y^1 と Y^2 は一緒になって $=CHY^3$ 基を形成するか、あるいは Y^1 は水素であり、 Y^2 はアルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、場合により置換基をもつアルキル又は $-S(O)_nR^6$ であり、 Y^3 はアルキル、 C_{2-6} アルケニル、アリーール、芳香族複素環、又は場合によりハロゲンで置換されたアミノであり、 n は 0、1 又は 2 である) の化合物又は医薬的に許容可能なその塩を前記動物に投与することを特徴とする方法を提供する。

20

【0012】

本発明の別の側面によると、嘔吐及び/又は他の有害反応の可能性を避けるか又は減らしながら愛玩動物への外部寄生虫侵入を防除する方法として、投与した化合物の最大血漿中濃度を約 100 ng/ml 未満にする処方治療的に有効な量の式 I の化合物を前記動物に全身投与することを特徴とする方法を提供する。

30

【0013】

本発明の別の側面によると、

- (1) 式 I の化合物と、
- (2) 生物学的に許容可能なポリマーと、
- (3) 親油性溶媒を含む注射用医薬組成物を提供する。

【0014】

本発明の別の側面によると、嘔吐及び/又は他の有害反応の可能性を避けるか又は減らしながら愛玩動物への外部寄生虫侵入を防除する方法として、

- (1) 式 I の化合物と、
- (2) 生物学的に許容可能なポリマーと、
- (3) 親油性溶媒を含む医薬組成物を前記動物に注射することを特徴とする方法を提供する。

40

【0015】

式 I の化合物の亜群において、 R^1 はハロゲン (例えば臭素) 又は NR^4R^5 基 (例えば NH_2) である。

【0016】

式 I の化合物の別の亜群において、 R^3 は CN である。

【0017】

式 I の化合物の別の亜群において、 R^2 は $S(O)_nR^6$ であり、 R^6 はハロメチル (例

50

えばトリフルオロメチル)又はハロエチル(例えば1,1-ジフルオロエチル)である。

【0018】

式Iの化合物の別の亜群において、 R^7 と R^8 は独立してクロロである。

【0019】

好適態様では、防除する外部寄生虫はノミ又はダニ、より好ましくはノミである。

【0020】

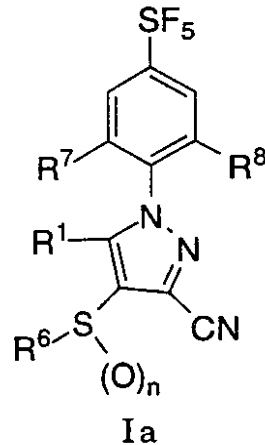
別の好適態様では、式Iの化合物を非経口投与する。

【0021】

別の好適態様では、本発明の方法及び医薬組成物は式Ia:

【0022】

【化8】



(式中、 R^1 はハロゲン又は NR^4R^5 であり、 R^4 と R^5 は独立して水素又は C_{1-4} アルキルであり、 R^6 は C_{1-4} ハロアルキルであり、 R^7 と R^8 は独立してクロロ又はブromoであり、 n は0、1又は2である)の化合物を使用する。

【0023】

本発明の方法及び医薬組成物のより好適な態様は、 R^1 が臭素又は NR^4R^5 であり、 R^4 と R^5 が独立して水素又はメチルであり、 R^6 がハロメチル又はハロエチルである式Iの化合物を使用する。

【0024】

本発明の方法及び医薬組成物で使用するのに適した式Iの代表的化合物としては、

(1) 5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチルチオ)ピラゾール、

(2) 5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチルスルフィニル)ピラゾール、

(3) 5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチルスルホニル)ピラゾール、

(4) 5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(1,1-ジフルオロエチルチオ)ピラゾール、及び

(5) 5-ブromo-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチルチオ)ピラゾールが挙げられる。

【0025】

別の好適態様では、注射用医薬組成物は更に親水性溶媒を含む。

【0026】

本明細書で使用する「アルキル」なる用語は好ましくは炭素原子数6個までの直鎖又は分枝鎖アルキル基を含む。「ハロアルキル」基等の他の基に含まれるアルキル部分についても同様である。本明細書で使用する「シクロアルキル」なる用語は適切には3~10個、好ましくは3~7個の炭素原子を環内に含む炭素環を意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

「ハ口ゲン」なる用語はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を含む。

【 0 0 2 8 】

「全身投与」なる用語は経口及び非経口投与を含む。

【 0 0 2 9 】

「愛玩動物」なる用語はイヌ及びネコを含む。

【 0 0 3 0 】

「防除」なる用語は防除する症状を予防（例えば予防用）、治療、根絶、改善又は他の方法でその重度を下げることを含む。

【 0 0 3 1 】

医薬組成物等における「組成物」なる用語は活性成分とキャリアーを構成する不活性成分を含む生成物だけでなく、成分の任意2種以上の併用、錯化もしくは凝集、成分の1種以上の解離、又は成分の1種以上の他の型の反応もしくは相互作用の結果として直接又は間接的に生成される任意生成物を含むものとする。従って、本発明の医薬組成物は式Iの化合物とキャリアーを含む他の指定成分を混合することにより製造される任意組成物を含む。

【 0 0 3 2 】

「医薬組成物」なる用語は獣医学で使用するのに適した組成物を意味する。「医薬的に許容可能」なる用語は動物、特にイヌやネコ等の愛玩動物で使用するのに許容可能であることを意味する。

【 0 0 3 3 】

「生物学的に許容可能なポリマー」は当技術分野で認められている生物学的に許容可能なポリマー等の生物学的に許容可能な任意ポリマーとすることができる。例えば、生物学的に許容可能なポリマーは細胞作用により生体腐食可能であるか、非生体体液成分の作用により生分解可能であるか、被熱すると軟化するが、冷却すると元の状態に戻るか、水混和性キャリアー又は溶媒に実質的に溶解又は分散して溶液又は分散液を形成することができるか、水性液体とポリマーに接触すると膜被覆又は封入液の形成を助長することができるという特徴の1つ以上又は全部をもつことができる。本発明の組成物に適したポリマー種としては、一般に上記特徴をもつ任意のものが挙げられる。例えば、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリカプロラクトン、ポリ無水物、ポリアミド、ポリウレタン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリジオキサノン、ポリアセタール、ポリケタール、ポリカーボネート、ポリオルトカーボネート、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシバレエート、ポリアルキレンオキサレート、ポリアルキレンスクシネート、ポリ（リンゴ酸）、ポリ（アミノ酸）、ポリ（メチルビニルエーテル）、ポリ（無水マレイン酸）、キチン、キトサン、及びそのコポリマー、ターポリマー又は組み合わせもしくは混合物が挙げられる。ポリラクチド、ポリカプロラクトン、ポリグリコリド及びそのコポリマーが好適ポリマーであり、ポリ（ラクチド - コ - グリコリド）コポリマー（「PLGA」）が特に好ましい。

【 0 0 3 4 】

「ポリ（ラクチド - コ - グリコリド）」とは95 : 05 ~ 50 : 50、好ましくは72 : 25 ~ 65 : 35のラクチド : グリコリド比をもつ乳酸とグリコール酸のコポリマーを意味する。乳酸はd - 又はl - 又はdl - のいずれでもよい。コポリマーは上記パラメーターの範囲内で単一コポリマーでもよいし、コポリマー混合物でもよい。

【 0 0 3 5 】

「親水性溶媒」とは水混和性溶媒、好ましくは1 : 9 ~ 9 : 1の比で水と混合すると単相溶液を形成するものを意味する。例えば、プロピレングリコール、ポリグリコール類（例えばポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300及びポリエチレングリコール400）、ジ（エチレングリコール）エチルエーテル（Transcutol）、イソプロピリデングリセロール（Solketal）、ジメチルイソソルビド、プロピレンカーボネート、グリセロール、グリセロールホルマール、グリコフラール、ピロリド

10

20

30

40

50

ン類（例えばN - メチルピロリドン及び2 - ピロリドン）、ジ（プロピレングリコール）メチルエーテル、及びその混合物が挙げられる。他の溶媒も親水性溶媒として利用できる。例えば、親水性溶媒はC₂ - C₆ アルカノール（例えばエタノール、プロパノール、ブタノール）、アセトン、アルキルエステル類（例えば酢酸メチル、酢酸エチル、乳酸エチル）、アルキルケトン類（例えばメチルエチルケトン）、ジアルキルアミド（例えばジメチルホルムアミド）、ジメチルスルホキシド、ジメチルスルホン、テトラヒドロフラン、環状アルキルアミド（例えばカプロラクタム）、デシルメチルスルホキシド、オレイン酸、プロピレンカーボネート、芳香族アミド（例えばN, N - ジエチル - m - トルアミド）及び1 - ドデシルアザシクロヘプタン - 2 - オンでもよい。親水性溶媒は溶媒混合物でもよい。

10

【0036】

「親油性溶媒」とは好ましくは室温水溶度が10%未満の非水混和性溶媒を意味する。親油性溶媒としては、クエン酸トリエチル、Miglyol 812、Mglyol 840、Crodamol GTCC、トリアセチン、クエン酸トリエチル又は安息香酸ベンジルが挙げられ、更に他の親油性溶媒として、例えば疎水性律速剤又は可塑剤、例えば脂肪酸、トリグリセリド、グリセロールトリエステル、油類、例えばヒマシ油、大豆油もしくは他の植物油又はその誘導体、例えばエポキシ化又は水素化植物油、例えばエポキシ化大豆油又は水素化ヒマシ油、ステロール、高級アルカノール（例えばC₆以上）、グリセリン等も使用できる。親油性溶媒は溶媒混合物でもよい。

20

【0037】

式Iの化合物は外部寄生虫、特にノミとダニ、特にノミに対して非常に強力な薬剤である。従って、式Iの化合物は動物、特にイヌやネコ等の愛玩動物への外部寄生虫侵入を防除するのに有用である。式Iの化合物はノミのイヌ侵入を防除するために使用することが好ましい。

【0038】

式Iの化合物は活性化化合物を1種以上の不活性成分と混和し、場合により1種以上の付加活性成分を加えた製剤として投与することができる。これらの化合物は当業者に公知の任意組成で動物に全身投与するために使用することができる。外部寄生虫を防除するために動物に施用するには、固体又は液体経口製剤を使用してもよいし、非経口液体、インプラント又はデポ注射形態を使用してもよい。

30

【0039】

最良の結果に最適な使用量は当然のことながら使用する特定化合物、被投与動物種、投与経路及び処方、並びに寄生虫感染又は侵入の種類及び重度によって異なる。一般に、動物体重1kg当たり約0.1~50mgを一度又は数回に分けて1~5日程度の比較的短期間投与すると式Iの化合物で良好な結果が得られる。

【0040】

式Iの化合物は例えばカプセル、ボラス又はかみ砕ける錠剤を含めた錠剤等の単位剤形で経口投与することができる。これらの剤形は活性成分を適当な微粉状希釈剤、充填剤、崩壊剤及び/又は結合剤（例えば澱粉、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、植物ガム等）と緊密且つ均質に混合することにより製造される。このような単位剤形製剤は被投与宿主動物の種類、感染の重度と種類及び宿主の体重等の因子に依存してその総重量と抗寄生虫剤の含量を広い範囲で選択することができる。

40

【0041】

活性化化合物を動物の餌に混ぜて投与する場合には、餌に十分に分散するか、ソース又はペレットもしくは液体形態で使用し、完成した餌に加えてもよいし、場合によっては別に与えてもよい。あるいは、かみ砕くことができる嗜好品等の餌型単位剤形を使用してもよい。

【0042】

式Iの化合物は活性成分を液体キャリアービヒクルに溶解又は分散して例えば瘤胃内、筋肉内、血管内、気管内又は皮下注射により動物に非経口投与することもできる。非経口ピ

50

ヒクルは植物油種（例えば落花生油、綿実油、プロピレングリセロールオクタノエートデカノエート等）とすることができる。トリアセチン、安息香酸ベンジル、ソルケタル、グリセロールホルマール、プロピレングリコールを使用する有機製剤や、水性非経口製剤等の他の非経口ピヒクルも使用できる。一般に活性化化合物 0.0005 ~ 20% を含むように非経口投与用製剤に溶解又は懸濁する。好適非経口製剤を以下に記載する。

【0043】

本発明の化合物は他の駆虫剤と同時投与又は併用することができる。これらの駆虫剤の非限定的な例としては、イベルメクチン、アベルメクチン、アバメクチン、エマメクチン、エプリノメクチン、ドラメクチン、EPO357460、EPO444964及びEPO594291に記載されているミルベマイシン誘導体、モキシデクチン、Interceptor（登録商標）及びネマデクチン等のアベルメクチン及びミルベマイシン類の化合物から選択される化合物を意味する。他の駆虫剤としては、ベンズイミダゾール類（例えばチアベンダゾール、カンベンダゾール、パルベンダゾール、オキシベンダゾール、メベンダゾール、フルベンダゾール、フェンベンダゾール、オキシフェンダゾール、アルベンダゾール、シクロベンダゾール、フェバンテル、チオファネート等）が挙げられる。他の駆虫剤としては、イミダゾチアゾール及びテトラヒドロピリミジン類（例えばテトラミソール-レバミソール、ブタミソール、ピランテル、パモエート、オキサントール又はモランテル）が挙げられる。

10

【0044】

本発明の化合物はフィプロニル（FRONTLINE（登録商標））；ルフェヌロン（PROGRAM（登録商標））等の防カビ活性をもつ昆虫成長調節剤；早期カビを誘導し、採食を停止させるエクジソンアゴニスト（例えばテプフェノジド等）；又はイミダクロプリド（ADVANTAGE（登録商標））と同時投与又は併用することができる。

20

【0045】

本発明の化合物は米国特許第5,015,630号、WO94/15944、WO95/22552に記載されているようなアベルメクチン又はミルベマイシン又はドラメクチン誘導体と同時投与又は併用することができる。

【0046】

本発明の化合物はWO96/11945、WO93/19053、WO93/25543、EP626375、EP382173、WO94/19334、EP382173及びEP503538に記載されているような駆虫効力を示す環状デブシペプチドと同時投与又は併用することができる。

30

【0047】

本発明の化合物はPCT出願WO96/29073に記載されているようなノジュリスポリン酸誘導体と同時投与又は併用することができる。

【0048】

本発明の化合物はWO9615121に例示されているような一般類のジオキソモルホリン抗寄生虫及び駆虫剤の誘導体及び類似体；“Chemotherapy of Parasitic Diseases”，Campbell, W. C. 及びRew, R. S. 編，1986に記載されているようなピレトロイドもしくはオルガノホスフェートもしくは殺虫性カルバメート；又は米国特許第5,478,855号、米国特許第4,639,771号及びドイツ特許第19520936号に記載されているような一般類のパラヘルクアミド及びマクフォーチン駆虫剤並びにオキサゾリン駆虫剤及び殺虫剤の誘導体及び類似体と併用又は同時投与することができる。

40

【0049】

同時投与する化合物はこれらの化合物に通常使用されている経路と用量で投与される。これらの化合物は本発明の硫黄ペンタフルオロフェニルピラゾールを含む組成物に第2の活性成分として加えてもよい。

【0050】

本発明者らは、投与した活性化化合物の最大血漿中濃度を約100ng/ml未満に維持す

50

ると、被投与動物における嘔吐及び／又は他の有害反応の可能性を避けるか又は減らしながら式 I の化合物を全身投与できることも発見した。特定化合物、投与経路、処方に応じて、投与量を約 0.05 mg/kg ~ 約 50 mg/kg とすると最大血漿濃度を目標レベルに維持することができる。一般に、約 0.5 mg/kg ~ 約 3 mg/kg の経口用量と約 1 mg/kg ~ 約 20 mg/kg の非経口用量を使用することができる。

【0051】

本発明の別の側面によると、被投与動物における嘔吐及び／又は他の有害反応の可能性を避けるか又は減らしながら、1回注射後に少なくとも6カ月間動物への外部寄生虫侵入を防除する効力を提供する式 I の化合物を含有する長時間作用型注射用組成物を提供する。この長時間作用型注射用組成物は、1) 式 I の化合物と、2) 生物学的に許容可能なポリマーと、3) 親油性溶媒を含む。好適態様では、生物学的に許容可能なポリマーはポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマーである。別の好適態様では、組成物は更に親水性溶媒を含む。

10

【0052】

長時間作用型注射用組成物では、95/5 ~ 50/50 のラクチド/グリコリド比と 2,000 ~ 100,000 の分子量をもつポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマーを使用することができ、ラクチド:グリコリド比は 75:25 ~ 65:35 が好ましい。

【0053】

親油性溶媒の非限定的な例としては、トリアセチン、プロピレングリセロールオクタノエートデカノエート、安息香酸ベンジル、オレイン酸エチル、他の植物油と誘導体、クエン酸トリエチル及びその混合物が挙げられる。親水性溶媒の非限定的な例としては、グリセロールホルマール、グリコフラール、N-メチルピロリドン、2-ピロリドン、イソプロピリデングリセロール、ジ(プロピレングリコール)メチルエーテル、及びその混合物が挙げられる。

20

【0054】

活性化合物は組成物中に約 1% w/v ~ 約 30% w/v、好ましくは 1 ~ 10%、より好ましくは 5 ~ 10% の量で存在する。ポリマーは約 1 ~ 約 20% w/v、好ましくは約 1 ~ 約 10% w/v、より好ましくは 5 ~ 10% の量で存在する。コポリマーと活性化合物の重量比は 1:1 以下が好ましく、例えば約 0.3:1 ~ 1:1 とする。親油性ビヒクルは約 10 ~ 約 100% v/v、好ましくは約 20 ~ 約 90% とし、残余を親水性ビヒクルとする。

30

【0055】

長時間作用型注射用組成物は滅菌注射用製剤に使用される通常製造条件下で全固体成分をビヒクルに溶解することにより製造することができる。本発明の組成物は、非限定的な例として抗菌剤、酸化防止剤等の非経口製剤で通常使用されている他の不活性物質や、式 I の化合物に併用可能であるとして上述したもののような他の活性成分を加えてもよい。

【0056】

長時間作用型注射用組成物は6カ月間を越え得る長期間にわたって全身薬剤濃度を比較的安定したレベルに維持することができ、「突発」送達を避けることができる。従って、前記組成物は、嘔吐及び／又は他の有害反応の可能性を最小限にするために 100 ng/ml を越えるような急激な最大血漿中薬剤濃度を避けることが好ましい式 I の化合物の送達に特に適している。従って、本発明は更に、被投与動物における嘔吐の可能性を避けるか又は減らしながら愛玩動物への外部寄生虫侵入を防除する方法として、上記長時間作用型注射用組成物を前記動物に注射することを特徴とする方法にも関する。本方法はノミの侵入を防除するために特に有用である。

40

【0057】

以下、実施例により本発明を例示するが、以下の実施例により発明の範囲を制限するものではない。

【0058】

実施例 1: 5 - アミノ - 3 - シアノ - 1 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - 硫黄ペンタフルオ

50

ロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチルチオ)ピラゾールを含有する長時間作用型注射用製剤の製造

ポリ(DL-ラクチド/グリコリド)75/25(PLGA, 0.25g)を十分量のグリセロールホルマールに溶かし、2.5ml溶液とした。別のフラスコでポリ(DL-ラクチド/グリコリド)75/25(0.25g)を十分量のトリアセチンに溶かし、2.5ml溶液とした。2種のPLGA溶液をよく混合し、活性成分(0.50g)を入れたフラスコに加えた。活性成分が溶けるまでフラスコの内容物を混合し、得られた溶液を滅菌濾過してバイアルに加え、密閉した。

【0059】

実施例2：5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチルチオ)ピラゾールのイヌにおける対ノミ活性
体重10~16kgの21~31カ月齢雌雄ビーグル犬を使用した。各群3頭に同一活性化合物を異なる処方箋で次のように投与した。

10

【0060】

グループ1：活性化合物10%w/v、ポリビニルピロリドン305%w/v及びエタノール100%v/vまでの十分量を含む局所製剤を用量5mg/kgで投与。

【0061】

グループ2：活性化合物10%w/v、スクロースオクタアセテート25%w/v、プロピレングリコールオクタノエートデカノエート1%w/v及びトリアセチン100%v/vまでの十分量を含む長時間作用型非経口製剤を用量10mg/kgで皮下投与。

20

【0062】

グループ3：活性化合物10%w/v、ポリ(DL-ラクチド/グリコリド)75/2510%w/v及び1:1グリセロールホルマール/トリアセチン100%v/vまでの十分量を含む長時間作用型非経口製剤を用量10mg/kgで皮下投与。

【0063】

未処置犬3頭からなる対照群も試験した。

【0064】

製剤を0日目に1回投与した。1日目に全動物にノミ約100匹を侵入させた。侵入から約48時間後に動物の毛を梳かし、ノミを数えて取り出した。12日及び26日目に動物にノミを侵入させ、侵入から約48時間後に動物の毛を梳かし、ノミを数えて取り出した。効力が80%未満に低下するまで侵入/計数を約1カ月毎に繰り返した[%効力=(1-(処置群の平均ノミ数÷対照群の平均ノミ数)×100)]。

30

【0065】

投与後0日目の1、2、3及び6時間と、投与後1日目の1及び24時間と、嘔吐が観察された全時点で処置群の動物から血液試料を採取した。ノミ数を測定した時点でも血液試料を採取した。投与後6時間にわたって1時間毎に動物が嘔吐したか否かを調べた。

【0066】

活性化合物はグループ1の動物では55~90日間ノミに対して>90%の効力を提供した。グループ2の動物では、5~6カ月間まで>90%の効力が維持された。グループ3の動物では>12カ月間にわたって100%に近い効力が立証された。

40

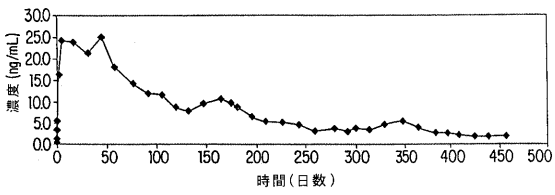
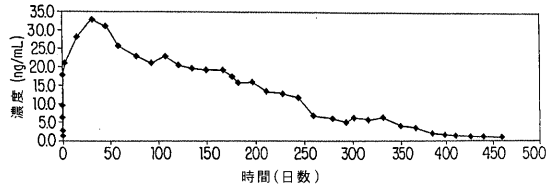
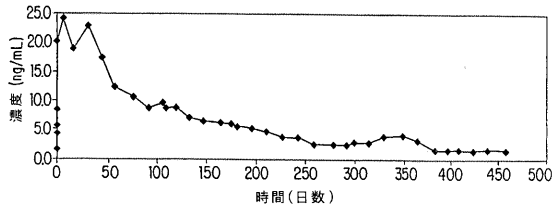
【0067】

グループ2では最大血漿中濃度>100ng/mlで嘔吐を生じた。グループ3では嘔吐は観察されなかった。グループ3のイヌの血漿中薬剤濃度を図1に示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例1の製剤を投与したイヌにおける5-アミノ-3-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-硫黄ペンタフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチルチオ)ピラゾールの血漿中濃度を示す。

【 図 1 】



フロントページの続き

- (72)発明者 チヤーン, レイ・テイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニ
ュー・126
- (72)発明者 ジンガーマン, ジョエル・アール
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニ
ュー・126
- (72)発明者 クラーク, ジェフリー・エヌ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニ
ュー・126
- (72)発明者 ドラッグ, マーリーン・デイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニ
ュー・126

審査官 今村 玲英子

- (56)参考文献 特開平09-169644(JP, A)
特表平07-500319(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/415
A61K 9/08
A61K 47/34
C07D 231/44