

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-532083

(P2021-532083A)

(43) 公表日 令和3年11月25日(2021.11.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04	106A 4C065
A61P 33/10 (2006.01)	C07D 471/04	CSP 4C086
A61K 31/5377 (2006.01)	A61P 33/10	
A61K 31/437 (2006.01)	A61K 31/5377	
	A61K 31/437	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 118 頁)

(21) 出願番号 特願2021-500677 (P2021-500677)
 (86) (22) 出願日 令和1年7月3日 (2019.7.3)
 (85) 翻訳文提出日 令和3年2月24日 (2021.2.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/040509
 (87) 国際公開番号 W02020/014068
 (87) 国際公開日 令和2年1月16日 (2020.1.16)
 (31) 優先権主張番号 62/695,656
 (32) 優先日 平成30年7月9日 (2018.7.9)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

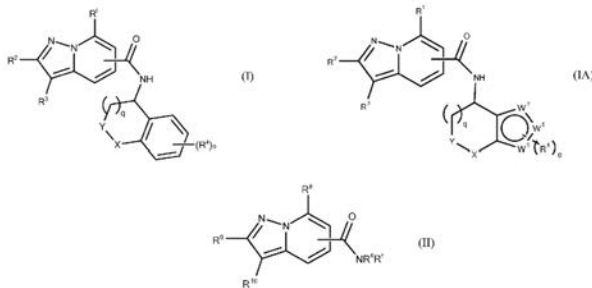
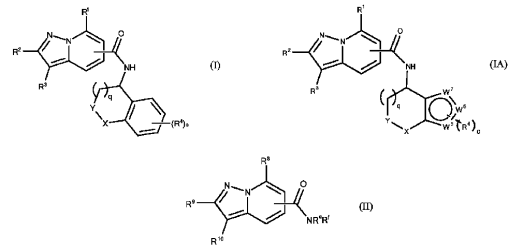
(71) 出願人 519064665
 ベーリンガー インゲルハイム アニマル
 ヘルス ユーエスエイ インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 ジョージア州 3009
 6 ダルース サテライト ブールヴァー
 ド 3239
 (71) 出願人 503137975
 ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
 テル ハフツング ウント コンパニー
 コマンディトゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 173

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 駆虫性複素環式化合物

(57) 【要約】

式 (I)、(IA) もしくは式 (II) の化合物、または式 (I)、(IA) もしくは式 (II) の化合物を獣医学的に許容される担体と合わせて含む組成物が記載される。同化合物または同組成物を使用して蠕虫を防除する方法が記載される。

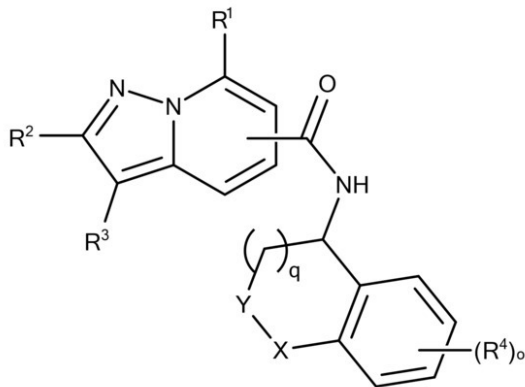


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I - 1) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩。

【化 1】



(I - 1)

(式中、

R^1 は水素、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいハロアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいハロアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル - SO_n 、ハロアルキル - $S(O)_n$ 、アミノ、NH - 置換されていてもよいアルキル、または NR^aR^b (式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい 3 員、4 員、5 員、6 員、7 員もしくは 8 員ヘテロシクリル基を形成し得る) であり；

R^2 は水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ - アルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ - シクロアルキルまたは SO_m (置換されていてもよい $C_1 - C_4$ - アルキル) であり；

R^3 はそれぞれ 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい 6 員または 10 員アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R^4 は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、-アミノ、NH - 置換されていてもよいアルキル、 SF_5 、または NR^cR^d (式中、 R^c および R^d は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^c および R^d はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい 3 員、4 員、5 員、6 員、7 員もしくは 8 員ヘテロシクリル基を形成し得る)、 SO_p (置換されていてもよい $C_1 - C_4$ - アルキル) であり；

o は 0、1、2、3 または 4 であり；

m 、 n および p は独立に、0、1 または 2 であり；

q は 0 または 1 であり；

X および Y は独立に、 CR^5R^6 、O、S または $N - R^7$ であり、X および Y の少なくとも 1 つは CR^5R^6 であり；

R^5 および R^6 は独立に、水素、フッ素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり；

R^7 は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルである)

10

20

30

40

50

【請求項 2】

R¹が二級 C₁ - C₄ - アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹がヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹が、全て 1 つまたは複数のハロゲンによって置換されていてもよいアジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリルまたはモルホリニルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R²が水素、アルキルまたはハロアルキルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。 10

【請求項 6】

R³が、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである 1 個の置換基で置換されたフェニルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R³がジハロフェニルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。 20

【請求項 8】

R³がトリハロフェニルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

q が 1 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

q が 0 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

X が C H₂ である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

Y が C H₂ である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。 30

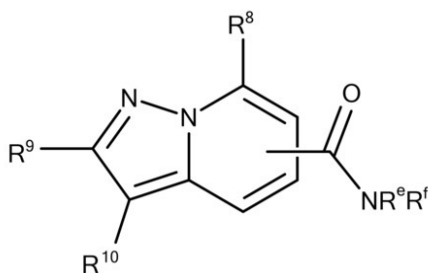
【請求項 13】

X が O である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

式 (II) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩。

【化 2】



(II)

(式中、

R⁸は水素、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいハロアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよい C₃ - C₈ - シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいハロアルケニル、置換されていても

10

20

30

40

50

よいアルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル - $S O_n$ 、ハロアルキル - $S(O)_n$ 、アミノ、NH - 置換されていてもよいアルキル、または $N R^a R^b$ （式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 3 員、4 員、5 員、6 員、7 員もしくは 8 員ヘテロシクリル基を形成し得る）であり；

R^9 は水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ - アルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ - シクロアルキルまたは $S O_m$ （置換されていてもよい $C_1 - C_4$ - アルキル）であり；

R^{10} はそれぞれ 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい 6 員または 10 員アリールおよび 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^e および R^f は独立に、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールおよび置換されていてもよいヘテロアリールである；または R^e および R^f はこれらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい 3 員、4 員、5 員、6 員、7 員もしくは 8 員ヘテロシクリル基を形成し得る）

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物と獣医学的に許容される担体とを含む組成物。

【請求項 16】

蠕虫を防除する方法であって、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 15 に記載の獣医学的に許容される組成物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む方法。

【請求項 17】

蠕虫によって侵襲された哺乳動物を治療するための医薬品を調製するための請求項 1 に記載の化合物 (I) の使用。

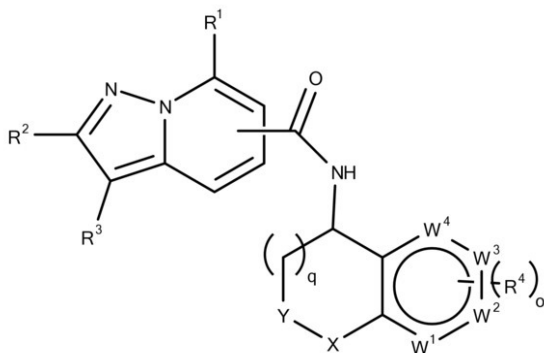
【請求項 18】

前記化合物または組成物が、注射によって経皮的に、または経口的に投与される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩。

【化 3】



(I)

(式中、

W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 は独立に、C - H または N であり；

R^1 は水素、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいハロアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換

10

20

30

40

50

されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいハロアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいハロアルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル- SO_n 、ハロアルキル- SO_n 、アミノ、 NH -置換されていてもよいアルキル、または NR^aR^b （式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）であり；

R^2 は水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキルまたは SO_m （置換されていてもよいアルキル）であり；

R^3 はそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリールおよび5~10員ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R^4 は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-OH$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、 $-アミノ$ 、 NH -置換されていてもよいアルキル、 SF_5 、または NR^cR^d （式中、 R^c および R^d は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^c および R^d はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）、 SO_p （置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル）であり；

o は0、1、2、3または4であり；

m 、 n および p は独立に、0、1または2であり；

q は0または1であり；

X および Y は独立に、 CR^5R^6 、 O 、 S または $N-R^7$ であり、 X および Y の少なくとも1つは CR^5R^6 であり；

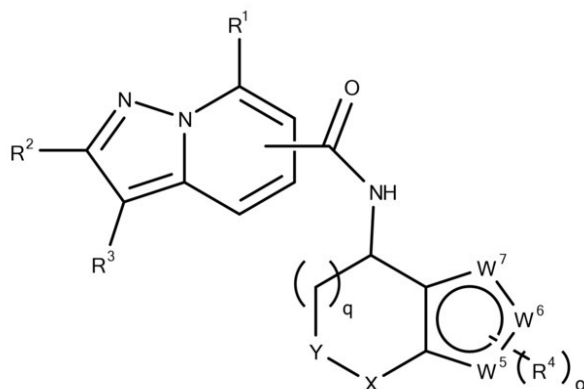
R^5 および R^6 は独立に、水素、フッ素または $C_1 - C_4$ -アルキルであり；

R^7 は水素または $C_1 - C_4$ -アルキルである）

【請求項20】

式(IA)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩。

【化4】



(IA)

(式中、

W^5 、 W^6 および W^7 は独立に、 CH 、 N または S であり；

R^1 は水素、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいハロア

10

20

30

40

50

ルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_8 -シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいハロアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいハロアルキニル、置換されていてもよいアリーロ；置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル- SO_n 、ハロアルキル- SO_n 、アミノ、NH-置換されていてもよいアルキル、または NR^aR^b （式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）であり；

10

R^2 は水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_8 -シクロアルキルまたは SO_m （置換されていてもよいアルキル）であり；

R^3 はそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリーロおよび5~10員ヘテロアリーロからなる群から選択され；

各 R^4 は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、-アミノ、NH-置換されていてもよいアルキル、 SF_5 、または NR^cR^d （式中、 R^c および R^d は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^c および R^d はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）、 SO_p （置換されていてもよい C_1 - C_4 -アルキル）であり；

20

o は0、1、2、3または4であり；

m 、 n および p は独立に、0、1または2であり；

q は0または1であり；

X および Y は独立に、 CR^5R^6 、O、SまたはN- R^7 であり、 X および Y の少なくとも1つは CR^5R^6 であり；

R^5 および R^6 は独立に、水素、フッ素または C_1 - C_4 -アルキルであり；

30

R^7 は水素または C_1 - C_4 -アルキルである）

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本特許出願は、新たな駆虫性化合物、化合物を含む組成物、および蠕虫を防除するために化合物を使用する方法に関する。

関連出願の相互参照

本出願は、全体が参照により本明細書に組み込まれ、あらゆる目的のために信頼される、2019年7月9日出願の米国特許仮出願第62/695,656号の利益を主張する。

40

本出願は、内部寄生生物および/または外部寄生生物に対する改善された活性を有する新たな駆虫性複素環式化合物に関する。本出願はまた、動物の寄生生物侵襲および/または感染を根絶、防除および予防するための化合物を含む組成物、化合物の方法および使用に関する。化合物は、寄生生物感染を予防または治療するために動物、特に哺乳動物、魚および鳥に投与され得る。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物および鳥などの動物は、しばしば寄生生物侵襲を受けやすい。これらの寄生生物は、ノミおよびマダニなどの外部寄生生物であり得る。動物およびヒトはまた、例えば、線虫または回虫として記載される寄生虫の群によって最も頻繁に引き起こされる蠕虫症

50

を含む、内部寄生生物感染症を患う。これらの寄生生物は、ブタ、ヒツジ、ウマおよびウシ、ならびに罹患伴侶動物（例えば、ネコおよびイヌ）および家禽で深刻な経済的損失を引き起こす。他の寄生生物には、鉤虫属（*Ancylostoma*）、ネカトル（*Necator*）、回虫属（*Ascaris*）、ストロンギロイデス属（*Strongyloides*）、旋毛虫属（*Trichinella*）、毛細線虫属（*Capillaria*）、トキソカラ属（*Toxocara*）、トキサスカリス属（*Toxascaris*）、鞭虫属（*Trichuris*）、ギョウチュウ属（*Enterobius*）ならびに血液または他の組織および器官に見られる寄生生物、例えばフィラリア蠕虫ならびにストロンギロイデス属および旋毛虫属の腸管外段階を含む、動物およびヒトの消化管で生じるものが含まれる。

10

【0003】

哺乳動物を深刻に害する内部寄生生物の1つのタイプは、心系状虫としても知られているイヌ系状虫（ディロフィラリア・イミティス）（*Dirofilaria immitis*）である。他のフィラリア内部寄生生物には、ヒトにも感染し得るディロフィラリア・レペンス（*Dirofilaria repens*）およびディロフィラリア・ホンコンエンシス（*Dirofilaria hongkongensis*）が含まれる。最も一般的な宿主はイヌおよびネコであるが、フェレットおよびアライグマなどの他の哺乳動物も感染し得る。イヌ系状虫は、宿主哺乳動物の肺動脈に感染する成虫になる前に数ライフステージを経る。これらの蠕虫は、ライフサイクルを完了するために中間宿主として力を要する。イヌがカに刺される初感染と、蠕虫の心臓および肺動脈に住み着く成虫への成熟との間の期間は、イヌでは6～7カ月であり、「前顕性期」として知られている。L3幼虫は、カ吸血中に、カの口器（下唇）の先端へ移動し、カを出て、イヌの皮膚上に沈着し、次いで、咬傷を通して宿主内に移動する。ほとんどのL3幼虫は、感染後1～3日以内にイヌ皮下組織で第4期幼虫（L4）に脱皮する。次いで、これらの幼虫は、胸部および腹部の筋肉に移動し、感染の45～60日後に、第5期幼虫（L5、未成熟虫（immature adult））に脱皮する。次いで、感染の75日～120日後の間に、これらの未成熟イヌ系状虫は血流に入り、心臓を通して運ばれて、肺動脈に居留する。感染のおよそ7カ月後、ディロフィラリア・イミティス成虫は成熟し、肺動脈および右心室で有性生殖を行う。成虫雄は長さおよそ15cmであり、雌は長さおよそ25cmであり、その成虫としての通常の寿命は約5年であると計算される。

20

30

心系状虫感染は、重篤な生命を脅かす疾患である。イヌの心系状虫感染は予防可能であり、心系状虫流行地では予防治療が優先である。殺成虫剤（例えば、メラルソミン二塩酸塩）による成熟心系状虫感染の治療は高価であり、深刻な副作用を引き起こすおそれがあるので、幼虫生育を妨げる薬物の毎月の投与による予防が広く使用されている。市販の心系状虫予防治療法の目的は、感染後ディロフィラリア・イミティスのライフサイクルを妨げることによって寄生生物の成虫心系状虫への生育を予防することである。

【0004】

大環状ラクトン（ML、例えばイベルメクチン、エプリノメクチン、ミルベマイシンオキシム、モキシデクチンおよびセラメクチン）は、最も一般的に使用される化学予防剤であり、毎月または6カ月間隔で投与される。これらの薬物は、カによって沈着させられたディロフィラリア・イミティス感染第3期幼虫（L3）ならびに成熟第4期幼虫（L4）に対して有効であった。毎月投与されると、MLは、前30日以内に感染したL3およびL4幼虫を殺傷し、よって、成虫蠕虫によって引き起こされる疾患を予防する。MLを、感染したイヌに毎月使用して、成虫蠕虫の生殖を抑制し、マイクロフィラリアを除去し、それによって、伝播を減少させ、成虫蠕虫の減少を徐々に引き起こすこともできる（*Vet. Parasitol.* 2005 Oct 24 133(2-3) 197-206）。

40

近年、毎月の予防用量の大環状ラクトン薬物を受けているにもかかわらず、イヌが成熟イヌ系状虫感染症を発症する有効性の欠如（LOE）症例の数の増加が報告されている。例えば、Atkinsら（*Vet. Parasitol.* 206 (2014) 106-113）は、イヌ系状虫予防投薬を受けているが、試験したイヌ系状虫抗原が陽性のイヌの症例数の増加を近年報告して

50

おり、ディロフィラリア・イミティスのある集団が、イヌ系状虫予防薬に対する選択耐性を発達させていることを示唆している (American Heartworm Society, 2010. Heartworm Preventive Resistance. Is it Possible, vol. 37. Bulletin of the American Heartworm Society, pp. 5.)。よって、ディロフィラリア・イミティスおよび他の内部寄生物に対する改善された活性を有する新たな駆虫剤を開発することが継続的に必要とされている。

【 0 0 0 5 】

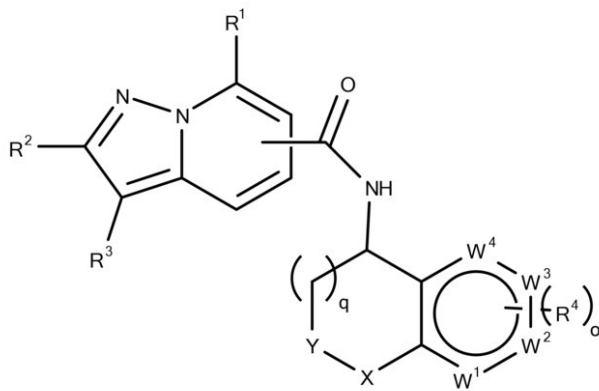
本出願中のいずれの文書の引用または特定は、このような文書が本発明に先行技術として利用可能であることの自認ではないことが明示的に留意される。前記出願およびその中またはその出願手続中に引用された全ての文書 (「出願引用文書」) および出願引用文書中に引用されるまたは言及される全ての文書、および本明細書中で引用されるまたは言及される全ての文書 (「本明細書に引用される文書」)、および本明細書に引用される文書中に引用されるまたは言及される全ての文書は、本明細書または参照により本明細書に組み込まれるいずれかの文書中に言及されるいずれかの製品についての製造業者の指示、説明、製品仕様書および製品シートと合わせて、これにより参照により本明細書に組み込まれ、本発明の実施に使用され得る。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

一実施形態では、本発明は例えば式 (I) の化合物

【 化 1 】



(I)

(式中、

W¹、W²、W³およびW⁴は独立に、C - HまたはNであり；

R¹は水素、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいハロアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよいC₃ - C₈ - シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいハロアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいハロアルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル - SO_n、ハロアルキル - SO_n、アミノ、NH - 置換されていてもよいアルキル、またはNR^aR^b (式中、R^aおよびR^bは独立に、置換されていてもよいC₁ - C₄アルキルである；またはR^aおよびR^bはこれらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る) であり；

R²は水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいC₃ - C₈ - シクロアルキルまたはSO_m (置換されていてもよいアルキル) であり；

R^3 はそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリールおよび5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R^4 は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、-アミノ、NH-置換されていてもよいアルキル、 SF_5 、または NR^cR^d （式中、 R^c および R^d は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^c および R^d はこれらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）、 SO_p （置換されていてもよい C_1-C_4 -アルキル）であり；

o は0、1、2、3または4であり；

m 、 n および p は独立に、0、1または2であり；

q は0または1であり；

X および Y は独立に、 CR^5R^6 、O、SまたはN- R^7 であり、 X および Y の少なくとも1つは CR^5R^6 であり；

R^5 および R^6 は独立に、水素、フッ素または C_1-C_4 -アルキルであり；

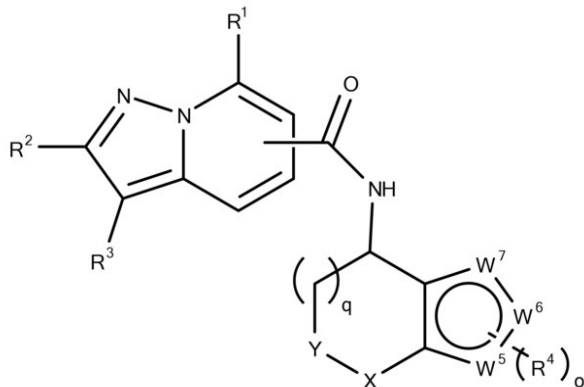
R^7 は水素または C_1-C_4 -アルキルである）

またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩を提供する。

【0007】

別の実施形態では、本発明は以下に示される式（IA）の化合物（式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式（I）と同じであり、 W^5 、 W^6 および W^7 は独立に、CH、NまたはSである）

【化2】



(IA)

を提供する。

【0008】

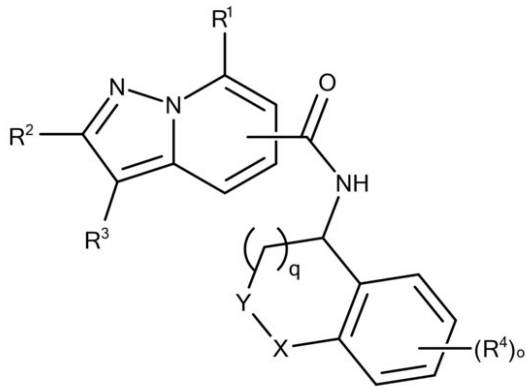
本発明は、化合物、例えば式（I-1）の化合物

10

20

30

【化3】



(I-1)

(式中、

R^1 は水素、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいハロアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいハロアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいハロアルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル；置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル- SO_n 、ハロアルキル- SO_n 、アミノ、NH-置換されていてもよいアルキル、または NR^aR^b （式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）であり；

R^2 は水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキルまたは SO_m （置換されていてもよいアルキル）であり；

R^3 はそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリールおよび5~10員ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R^4 は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、-アミノ、NH-置換されていてもよいアルキル、 SF_5 、または NR^cR^d （式中、 R^c および R^d は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^c および R^d はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）、 SO_p （置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル）であり；

o は0、1、2、3または4であり；

m 、 n および p は独立に、0、1または2であり；

q は0または1であり；

XおよびYは独立に、 CR^5R^6 、O、SまたはN- R^7 であり、XおよびYの少なくとも1つは CR^5R^6 であり；

R^5 および R^6 は独立に、水素、フッ素または $C_1 - C_4$ -アルキルであり；

R^7 は水素または $C_1 - C_4$ -アルキルである）

またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩を含む。

【0009】

本発明はまた、化合物と獣医学的に許容される担体とを含む獣医学的に許容される組成

10

20

30

40

50

物、および蠕虫を防除する方法であって、化合物またはその獣医学的に許容される組成物を、それを必要とする動物に投与することを含む方法も含む。本出願はまた、動物の寄生生物侵襲および/または感染を根絶、防除および予防するための化合物の使用も提供する。化合物を動物、特に哺乳動物、魚および鳥に投与して、寄生生物感染を予防または治療することができる。

化合物および化合物を含む組成物は、哺乳動物、魚および鳥、特にネコ、イヌ、ウマ、ニワトリ、ブタ、ヒツジおよびウシから内部寄生生物を実質的に除去する目的でのこれらの宿主の内部寄生生物の治療および予防に極めて有効である。

【0010】

ある実施形態では、化合物および組成物が、動物およびヒトの消化管のフィラリア（例えば、心糸状虫）、鉤虫、鞭虫および回虫などの内部寄生生物に対して実質的に有効である。一定の実施形態では、本発明の化合物および組成物が、大環状ラクトンによる治療にあまり感受性でないディロフィラリア・イミティス（心糸状虫）分離株に対して有効である。別の実施形態では、化合物および組成物が、市販のまたは公知の活性剤による治療にあまり感受性でない線虫による動物の感染を治療および予防するのに有効である。

ある実施形態では、本発明は、内部寄生生物および/または外部寄生生物に対する、動物に与えられる保護の範囲を広げ得る、化合物と少なくとも第2の活性剤の組み合わせを含む。

【0011】

本発明は、動物の寄生生物感染または侵襲を治療および予防する方法であって、化合物、例えば式（I）の化合物を動物に投与するステップを含む方法を含み得る。本発明は、動物の寄生生物感染および侵襲を治療および/または予防するための化合物、例えば式（I）の化合物の使用、ならびに動物の寄生生物感染を治療および/または予防するための医薬品の調製における化合物の使用を含む。

【0012】

よって、本発明は少なくとも以下の特徴を含む：

（a）一実施形態では、活性殺内部寄生生物剤であり、場合によっては、外部寄生生物に対しても活性である化合物、例えば式（I）もしくは（IA）などの化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容される塩；

（b）殺寄生生物有効量の化合物、例えば式（I）もしくは（IA）などの化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容される塩を、薬学的または獣医学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて含む獣医学的組成物；

（c）殺寄生生物有効量の化合物、例えば式（I）もしくは（IA）などの化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容される塩を、1つまたは複数の他の活性剤および薬学的または獣医学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせて含む獣医学的組成物；

（d）動物中または上の寄生生物侵襲/感染を治療する方法であって、殺寄生生物有効量の化合物、例えば式（I）もしくは（IA）などの化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容される塩を、任意に1つまたは複数の追加の活性剤と共に、それを必要とする動物に投与することを含む方法；

（e）動物の寄生生物侵襲/感染を予防する方法であって、殺寄生生物有効量の化合物、例えば式（I）もしくは（IA）などの化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容される塩を、任意に1つまたは複数の追加の活性剤と共に、それを必要とする動物に投与することを含む方法；

（f）動物の寄生生物感染およびおそらくは寄生生物侵襲も治療または予防するための、化合物、例えば式（I）もしくは（IA）などの化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容される塩の使用；

（g）動物の寄生生物感染を治療または予防するための獣医学的医薬品を製造するための、化合物、例えば式（I）もしくは（IA）などの化合物、またはその薬学的もしくは獣医学的に許容される塩の使用；および

（h）化合物、例えば式（I）または（IA）などの化合物を調製する方法。

10

20

30

40

50

【0013】

定義

本明細書で使用される用語は、特に明記しない限り、当技術分野におけるその慣用的な意味を有する。化合物、例えば式(I)の化合物の可変要素の定義で言及される有機部分は、用語ハロゲンのようである - すなわち、個々の群のメンバー - ハロゲンに関するフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードの個々の列挙の総称である。接頭語 $C_n - C_m$ は、各場合で、整数 $n \sim$ 別の整数 m の群の可能な数の炭素原子を示す。

本明細書および特許請求の範囲では、「これらに限定されないが、~を含む (including but not limited to)」という用語は、「含まれる (included)」と同等である。

【0014】

「置換されていてもよい (optionally substituted)」という用語は、以下の部分の1つまたは複数によって置換されていてもよい基を意味する：ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、アシル、アシルオキシ、アミノ、アルキル - もしくはジアルキルアミノ、アミド、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、アジド、チオール、イミノ、スルホン酸、サルフェート、スルホニル、スルファニル、スルフィニル、スルファモイル、エステル、ホスホニル、ホスフィニル、ホスホリル、ホスフィン、チオエステル、チオエーテル、酸ハロゲン化物、無水物、オキシム、ヒドラジン、カルバメート、ホスホン酸、ホスフェート、ホスホネート、アリールおよびヘテロアリール、または例えば、これにより参照により組み込まれる、Greene and Wuts, P

【0015】

特に明記しない限り、「アルキル」は、単独でまたはヘテロ原子と組み合わせて、例えばアルコキシ、チオアルキル、アルキルアミノなど、1 ~ 12 個の原子を有するものを含む、飽和直鎖、分岐、一級、二級または三級炭化水素を意味する。いくつかの実施形態では、アルキル基が、 $C_1 - C_{10}$ 、 $C_1 - C_8$ 、 $C_1 - C_6$ 、 $C_1 - C_4$ または $C_1 - C_3$ アルキル基を含む。 $C_1 - C_{10}$ アルキルの例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、1 - メチルエチル、ブチル、1 - メチルプロピル、2 - メチルプロピル、1

【0016】

環状アルキル基は、「シクロアルキル」とも呼ばれ得、単一または複数縮合環を有する3 ~ 10 個の炭素原子を有するものを含む。シクロアルキル基の非限定的な例としては、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

炭素環式基は、炭素のみで構成される環式基である。炭素環式基は、フェニルなどの芳香環とシクロヘキシルなどの非芳香環の両方を含み、単一または複数縮合環を有する3 ~ 14 個の炭素原子を有するものを含む。

【0017】

10

20

30

40

50

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、直鎖炭素鎖と分岐炭素鎖の両方を指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基が $C_2 - C_{12}$ アルケニル基を含み得る。他の実施形態では、アルケニルが $C_2 - C_{10}$ 、 $C_2 - C_8$ 、 $C_2 - C_6$ 、 $C_2 - C_4$ または $C_3 - C_4$ アルケニル基を含む。アルケニルの一実施形態では、二重結合の数が1~3個であり；アルケニルの別の実施形態では、二重結合の数が1個である。炭素-炭素二重結合および炭素数の他の範囲も、分子上のアルケニル部分の位置に応じて企図される。「 $C_2 - C_{10}$ -アルケニル」基は鎖中に2つ以上の二重結合を含み得る。アルケニルまたはその特定の範囲の例としては、これらに限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-エテニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル；1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、3-メチル-3-ブテニル、1, 1-ジメチル-2-プロペニル、1, 2-ジメチル-1-プロペニル、1, 2-ジメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-プロペニル、1-エチル-2-プロペニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-1-ペンテニル、3-メチル-1-ペンテニル、4-メチル-1-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-メチル-2-ペンテニル、4-メチル-2-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、3-メチル-3-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、3-メチル-4-ペンテニル、4-メチル-4-ペンテニル、1, 1-ジメチル-2-ブテニル、1, 1-ジメチル-3-ブテニル、1, 2-ジメチル-1-ブテニル、1, 2-ジメチル-2-ブテニル、1, 2-ジメチル-3-ブテニル、1, 3-ジメチル-1-ブテニル、1, 3-ジメチル-2-ブテニル、1, 3-ジメチル-3-ブテニル、2, 2-ジメチル-3-ブテニル、2, 3-ジメチル-1-ブテニル、2, 3-ジメチル-2-ブテニル、2, 3-ジメチル-3-ブテニル、3, 3-ジメチル-1-ブテニル、3, 3-ジメチル-2-ブテニル、1-エチル-1-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-エチル-2-ブテニル、2-エチル-3-ブテニル、1, 1, 2-トリメチル-2-プロペニル、1-エチル-1-メチル-2-プロペニル、1-エチル-2-メチル-1-プロペニルおよび1-エチル-2-メチル-2-プロペニルが挙げられる。

【0018】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、直鎖炭素鎖と分岐炭素鎖の両方を指す。アルキニルの一実施形態では、三重結合の数が1~3個であり；アルキニルの別の実施形態では、三重結合の数が1個である。いくつかの実施形態では、アルキニル基が2~12個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニル基が $C_2 - C_{10}$ 、 $C_2 - C_8$ 、 $C_2 - C_6$ または $C_2 - C_4$ アルキニル基を含み得る。炭素-炭素三重結合および炭素数の他の範囲も、分子上のアルケニル部分の位置に応じて企図される。例えば、本明細書で使用される「 $C_2 - C_{10}$ -アルキニル」という用語は、2~10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの三重結合を含有する、直鎖または分岐不飽和炭化水素基、例えばエチニル、プロパ-1-イン-1-イル、プロパ-2-イン-1-イル、n-ブタ-1-イン-1-イル、n-ブタ-1-イン-3-イル、n-ブタ-1-イン-4-イル、n-ブタ-2-イン-1-イル、n-ペンタ-1-イン-1-イル、n-ペンタ-1-イン-3-イル、n-ペンタ-1-イン-4-イル、n-ペンタ-1-イン-5-イル、n-ペンタ-2-イン-1-イル、n-ペンタ-2-イン-4-イル、n-ペンタ-2-イン-5-イル、3-メチルブタ-1-イン-3-イル、3-メチルブタ-1-イン-4-イル、n-ヘキサ-1-イン-1-イル、n-ヘキサ-1-イン-3-イル、n-ヘキサ-1-イン-4-イル、n-ヘキサ-1-イン-5-イル、n-ヘキサ-1-イン-6-イ

10

20

30

40

50

ル、*n*-ヘキサ-2-イン-1-イル、*n*-ヘキサ-2-イン-4-イル、*n*-ヘキサ-2-イン-5-イル、*n*-ヘキサ-2-イン-6-イル、*n*-ヘキサ-3-イン-1-イル、*n*-ヘキサ-3-イン-2-イル、3-メチルペンタ-1-イン-1-イル、3-メチルペンタ-1-イン-3-イル、3-メチルペンタ-1-イン-4-イル、3-メチルペンタ-1-イン-5-イル、4-メチルペンタ-1-イン-1-イル、4-メチルペンタ-2-イン-4-イルまたは4-メチルペンタ-2-イン-5-イルなどを指す。

【0019】

「ハロアルキル」という用語は、1個または複数のハロゲン原子によって置換されている、本明細書に定義されるアルキル基を指す。例えば、C1-C4-ハロアルキルは、これらに限定されないが、クロロメチル、プロモメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロジフルオロメチル、1-クロロエチル、1-プロモエチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-クロロ-2-フルオロエチル、2-クロロ-2,2-ジフルオロエチル、2,2-ジクロロ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、ペンタフルオロエチルなどを含む。本明細書で使用される「フルオロアルキル」という用語は、水素原子の1個または複数がフッ素原子で置き換えられているアルキル、例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2,2-テトラフルオロエチルまたはペンタフルオロエチルを指す。

「ハロアルケニル」という用語は、1個または複数のハロゲン原子によって置換されている、本明細書に定義されるアルケニル基を指す。

「ハロアルキニル」という用語は、1個または複数のハロゲン原子によって置換されている、本明細書に定義されるアルキニル基を指す。

【0020】

「アルコキシ」という用語は、アルキル-O-（式中、アルキルは上に定義される通りである）を指す。同様に、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「ハロアルコキシ」、「ハロアルケニルオキシ」、「ハロアルキニルオキシ」、「シクロアルコキシ」、「シクロアルケニルオキシ」、「ハロシクロアルコキシ」および「ハロシクロアルケニルオキシ」という用語は、それぞれ、基アルケニル-O-、アルキニル-O-、ハロアルキル-O-、ハロアルケニル-O-、ハロアルキニル-O-、シクロアルキル-O-、シクロアルケニル-O-、ハロシクロアルキル-O-およびハロシクロアルケニル-O-（式中、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロシクロアルキルおよびハロシクロアルケニルは上に定義される通りである）を指す。C₁-C₆-アルコキシの例としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、OCH₂-C₂H₅、OCH(CH₃)₂、*n*-ブトキシ、OCH(CH₃)-C₂H₅、OCH₂-CH(CH₃)₂、OC(CH₃)₃、*n*-ペントキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、3-メチルブトキシ、1,1-ジメチルプロポキシ、1,2-ジメチルプロポキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、*n*-ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、4-メチルペントキシ、1,1-ジメチルブトキシ、1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、3,3-ジメチルブトキシ、1-エチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1,1,2-トリメチルプロポキシ、1,2,2-トリメチルプロポキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、1-エチル-2-メチルプロポキシなどが挙げられる。

【0021】

「アリール」という用語は、単一環または複数縮合環を有する6~14個の炭素原子の一価芳香族炭素環式基を指す。アリール基は、これらに限定されないが、フェニル、ビフェニルおよびナフチルを含む。いくつかの実施形態では、アリールがテトラヒドロナフチル、フェニルシクロプロピルおよびインダニルを含む。アリール基は非置換であっても、

ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケニルオキシ、ハロシクロアルコキシ、ハロシクロアルケニルオキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、シクロアルキルチオ、ハロシクロアルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニル - スルフィニル、ハロアルキルスルフィニル、ハロアルケニルスルフィニル、ハロアルキニルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、ハロアルキル - スルホニル、ハロアルケニルスルホニル、ハロアルキニルスルホニル、 $-SF_5$ 、アルキルアミノ、アルケニルアミノ、アルキニルアミノ、ジ(アルキル)アミノ、ジ(アルケニル) - アミノ、ジ(アルキニル)アミノ、またはトリアルキルシリルから選択される1つまたは複数の部分によって置換されてもよい。

10

【0022】

「アラルキル」という用語は、ジラジカルアルキレン架橋、 $(-CH_2-)_n$ を通して親化合物に結合しているアリール基を指す(式中、 n は1~12であり、「アリール」は上に定義される通りである)。「ヘテロアリール」という用語は、環内に1個または複数の酸素、窒素および硫黄ヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、または1~3個のヘテロ原子を有する、1~15個の炭素原子、好ましくは1~10個の炭素原子の一個芳香族基を指す。窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよい。このようなヘテロアリール基は、単一環(例えば、ピリジルもしくはフリル)または複数縮合環を有することができ、但し、結合点はヘテロアリール環原子を通る。ヘテロアリールの例としては、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリンニル、フラニル、チオフエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、イミダゾピリジル、イミダゾピリミジル、またはピロロピリミジルが挙げられる。ヘテロアリール環は非置換であっても、上記のアリールについて記載される1つまたは複数の部分によって置換されていてもよい。

20

【0023】

「ヘテロシクリル」、「複素環式」または「ヘテロシクロ」という用語は、環内に1個または複数の酸素、硫黄または窒素ヘテロ原子、好ましくは1~4個または1~3個のヘテロ原子を有する、完全飽和または不飽和環式基、例えば3~7員単環式、7~11員二環式または10~15員三環式環系を指す。窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。複素環式基は環または環系のいずれのヘテロ原子または炭素原子で結合していてもよく、非置換であっても、上記のアリール基について記載される1つまたは複数の部分によって置換されていてもよい。

30

例示的な単環式複素環式基は、これらに限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2 - オキソペペラジニル、2 - オキソペペリジニル、2 - オキソピロロジニル、2 - オキソアゼピニル、アゼピニル、4 - ペペリドニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3 - ジオキソランおよびテトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチエニル、トリアゾリル、トリアジニルなどを含む。

40

【0024】

例示的な二環式複素環式基は、これらに限定されないが、インドリル、ベンゾチアゾリ

50

ル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラ - ヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル（フロ [2 , 3 - c] ピリジニル、フロ [3 , 2 - b] ピリジニル] またはフロ [2 , 3 - b] ピリジニルなど）、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（ 3 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニルなど）、テトラヒドロキノリニルなどを含む。

「アルキルチオ」という用語はアルキル - S - （式中、「アルキル」は上に定義される通りである）を指す。いくつかの実施形態では、アルキルチオ基のアルキル成分が、 $C_1 - C_{10}$ 、 $C_1 - C_8$ 、 $C_1 - C_6$ 、 $C_1 - C_4$ または $C_1 - C_3$ アルキル基を含む。例えば、 $C_1 - C_4$ - アルキルチオは、これらに限定されないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、1 - メチルエチルチオ、ブチルチオ、1 - メチルプロピルチオ、2 - メチルプロピルチオまたは1, 1 - ジメチルエチルチオを含む。

【 0 0 2 5 】

同様に、「ハロアルキルチオ」、「シクロアルキルチオ」、「ハロシクロアルキルチオ」という用語は、それぞれ、基 - S - ハロアルキル、- S - シクロアルキルおよび - S - ハロシクロアルキル（式中、「ハロアルキル」、「シクロアルキル」および「ハロシクロアルキル」という用語は上に定義される通りである）を指す。

「アルキルスルフィニル」という用語は、基アルキル - S (= O) - （式中、「アルキル」は上に定義される通りである）を指す。いくつかの実施形態では、アルキルスルフィニル基のアルキル成分が、 $C_1 - C_{12}$ 、 $C_1 - C_{10}$ 、 $C_1 - C_8$ 、 $C_1 - C_6$ 、 $C_1 - C_4$ または $C_1 - C_3$ アルキル基を含む。例としては、これらに限定されないが、- S O - C H ₃、- S O - C ₂ H ₅、n - プロピルスルフィニル、1 - メチルエチルスルフィニル、n - ブチルスルフィニル、1 - メチルプロピルスルフィニル、2 - メチルプロピルスルフィニル、1, 1 - ジメチルエチルスルフィニル、n - ペンチルスルフィニル、1 - メチルブチルスルフィニル、2 - メチルブチルスルフィニル、3 - メチルブチルスルフィニル、1, 1 - ジメチルプロピルスルフィニル、1, 2 - ジメチルプロピルスルフィニル、2, 2 - ジメチルプロピルスルフィニル、1 - エチルプロピルスルフィニル、n - ヘキシルスルフィニル、1 - メチルペンチルスルフィニル、2 - メチルペンチルスルフィニル、3 - メチルペンチルスルフィニル、4 - メチルペンチルスルフィニル、1, 1 - ジメチルブチルスルフィニル、1, 2 - ジメチルブチルスルフィニル、1, 3 - ジメチルブチルスルフィニル、2, 2 - ジメチルブチルスルフィニル、2, 3 - ジメチルブチルスルフィニル、3, 3 - ジメチルブチルスルフィニル、1 - エチルブチルスルフィニル、2 - エチルブチルスルフィニル、1, 1, 2 - トリメチルプロピルスルフィニル、1, 2, 2 - トリメチルプロピルスルフィニル、1 - エチル - 1 - メチルプロピルスルフィニルまたは1 - エチル - 2 - メチルプロピルスルフィニルが挙げられる。

【 0 0 2 6 】

同様に、「アルケニルスルフィニル」、「アルキニルスルフィニル」、「ハロアルキルスルフィニル」、「ハロアルケニルスルフィニル」および「ハロアルキニルスルフィニル」という用語は、基アルケニル - S (= O) - 、アルキニル - S (= O) - およびハロアルキル - S (= O) - 、ハロアルケニル - S (= O) - およびハロアルキニル - S (= O) - （式中、「アルケニル」、「アルキニル」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルキニル」という用語は上に定義される通りである）を指す。

【 0 0 2 7 】

「アルキルスルホニル」という用語は、基アルキル - S (= O) ₂ - （式中、「アルキル」という用語は上に定義される通りである）を指す。いくつかの実施形態では、アルキルスルホニル基のアルキル成分が、 $C_1 - C_{12}$ 、 $C_1 - C_{10}$ 、 $C_1 - C_8$ 、 $C_1 - C_6$ または $C_1 - C_4$ アルキル基を含む。例としては、これらに限定されないが、- S O ₂ - C H ₃、- S O ₂ - C ₂ H ₅、n - プロピルスルホニル、- S O ₂ - C H (C H ₃) ₂、n - ブチルスルホニル、1 - メチルプロピルスルホニル、2 - メチルプロピルスルホニル、- S O ₂ - C (C

10

20

30

40

50

H₃)₃、n - ペンチルスルホニル、1 - メチルブチルスルホニル、2 - メチルブチルスルホニル、3 - メチルブチルスルホニル、1, 1 - ジメチルプロピルスルホニル、1, 2 - ジメチルプロピルスルホニル、2, 2 - ジメチルプロピルスルホニル、1 - エチルプロピルスルホニル、n - ヘキシルスルホニル、1 - メチルペンチルスルホニル、2 - メチルペンチルスルホニル、3 - メチルペンチルスルホニル、4 - メチルペンチルスルホニル、1, 1 - ジメチルブチルスルホニル、1, 2 - ジメチルブチルスルホニル、1, 3 - ジメチルブチルスルホニル、2, 2 - ジメチルブチルスルホニル、2, 3 - ジメチルブチルスルホニル、3, 3 - ジメチルブチルスルホニル、1 - エチルブチルスルホニル、2 - エチルブチルスルホニル、1, 1, 2 - トリメチルプロピルスルホニル、1, 2, 2 - トリメチルプロピルスルホニル、1 - エチル - 1 - メチルプロピルスルホニルまたは 1 - エチル - 2 - メチルプロピルスルホニルなどが挙げられる。

【0028】

「アルケニルスルホニル」、「アルキニルスルホニル」、「ハロアルキルスルホニル」、「ハロアルケニルスルホニル」および「ハロアルキニルスルホニル」という用語は、基アルケニル - S(=O)₂-、アルキニル - S(=O)₂- およびハロアルキル - S(=O)₂-、ハロアルケニル - S(=O)₂- およびハロアルキニル - S(=O)₂- (式中、「アルケニル」、「アルキニル」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルキニル」という用語は上に定義される通りである)を指す。

「アルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「ジ(アルケニル)アミノ」および「ジ(アルキニル)アミノ」という用語は、基 - NH(アルキル)、- N(アルキル)₂、- NH(アルケニル)、- NH(アルキニル)、- N(アルケニル)₂ および - N(アルキニル)₂ (式中、「アルキル」、「アルケニル」および「アルキニル」という用語は上に定義される通りである)を指す。いくつかの実施形態では、アルキルアミノまたはジアルキルアミノ基のアルキル成分が、C₁ - C₁₂、C₁ - C₁₀、C₁ - C₈、C₁ - C₆またはC₁ - C₄アルキル基を含む。

【0029】

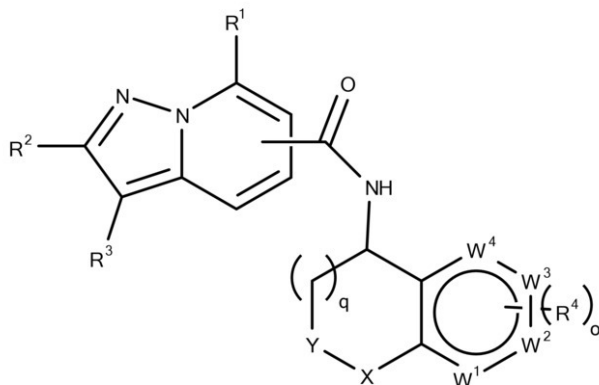
「化合物」という用語は、特に明記しない限り、式(I)の化合物または式(II)の化合物、または駆虫性複素環式化合物であり得る別の化合物を意味する。

【発明を実施するための形態】

【0030】

ある実施形態では、本発明は、式(I)の化合物

【化4】



(I)

(式中、

W¹、W²、W³およびW⁴は独立に、C - HまたはNであり；

R¹は水素、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいハロアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよいC₃ - C₈ - シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいハロアルケニル、置換されていても

よいアルキニル、置換されていてもよいハロアルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル - SO_n 、ハロアルキル - SO_n 、アミノ、NH - 置換されていてもよいアルキル、または NR^aR^b (式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る)であり；

R^2 は水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキルまたは SO_m (置換されていてもよいアルキル)であり；

R^3 はそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリールおよび5~10員ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R^4 は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、-アミノ、NH - 置換されていてもよいアルキル、 SF_5 、または NR^cR^d (式中、 R^c および R^d は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^c および R^d はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る)、 SO_p (置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル)であり；

o は0、1、2、3または4であり；

m 、 n および p は独立に、0、1または2であり；

q は0または1であり；

X および Y は独立に、 CR^5R^6 、O、Sまたは $N - R^7$ であり、 X および Y の少なくとも1つは CR^5R^6 であり；

R^5 および R^6 は独立に、水素、フッ素または $C_1 - C_4$ -アルキルであり；

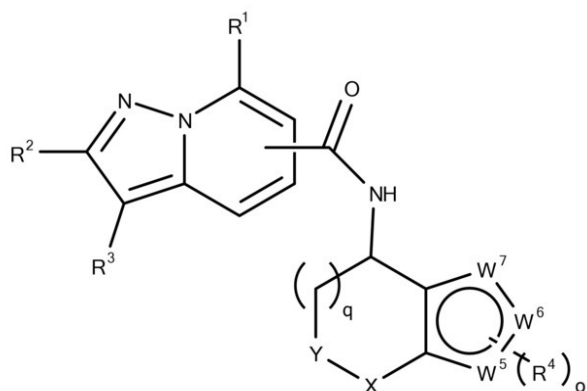
R^7 は水素または $C_1 - C_4$ -アルキルである)

またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩を含む。

【0031】

別の実施形態では、本発明は、以下に示される式(IA)の化合物(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式(I)と同じであり、 W^5 、 W^6 および W^7 は独立に、CH、NまたはSである)

【化5】

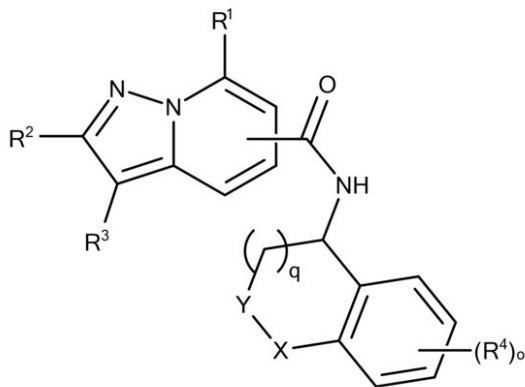


(IA)

を含む。

【0032】

ある実施形態では、本発明は、式 (I - 1) の化合物
【化 6】



(I-1)

(式中、

R^1 は水素、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいハロアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいハロアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル - SO_n 、ハロアルキル - $S(O)_n$ 、アミノ、NH - 置換されていてもよいアルキル、または NR^aR^b (式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る)であり；

R^2 は水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ - シクロアルキルまたは SO_m (置換されていてもよいアルキル)であり；

R^3 はそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリールおよび5~10員ヘテロアリールからなる群から選択され；

各 R^4 は独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、-アミノ、NH - 置換されていてもよいアルキル、 SF_5 、または NR^cR^d (式中、 R^c および R^d は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^c および R^d はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る)、 SO_p (置換されてもよい)であり；

o は0、1、2、3または4であり；

m 、 n および p は独立に、0、1または2であり；

q は0または1であり；

X および Y は独立に、 CR^5R^6 、O、SまたはN - R^7 であり、 X および Y の少なくとも1つは CR^5R^6 であり；

R^5 および R^6 は独立に、水素、フッ素または $C_1 - C_4$ - アルキルであり；

R^7 は水素または $C_1 - C_4$ - アルキルである)

またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩を含む。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^1 が水素、シアノ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ - アルコキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ - ハロアルコキシ、置換されていてもよいアリー

10

20

30

40

50

ルオキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルケニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルケニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキニル、置換されていてもよいアリアル；置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルアミノカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル- SO_n 、ハロ- $C_1 - C_4$ -アルキル- $S(O)_n$ 、アミノ、NH-置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、または NR^aR^b (式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る)であり；

R^2 が水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよいアリアルオキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキルまたは SO_m (置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル)であり；

R^3 がそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリアルおよび5~10員ヘテロアリアルからなる群から選択され；

各 R^4 が独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-OH、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキル、-アミノ、NH-置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、 SF_5 、または NR^cR^d (式中、 R^c および R^d は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルである；または R^c および R^d はこれらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る)、 SO_p (置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル)であり；

o が0、1、2、3または4であり；

m 、 n および p が独立に、0、1または2であり；

q が0または1であり；

XおよびYが独立に、 CR^5R^6 、O、SまたはN- R^7 であり、XおよびYの少なくとも1つが CR^5R^6 であり；

R^5 および R^6 が独立に、水素、フッ素または $C_1 - C_4$ -アルキルであり；

R^7 が水素または $C_1 - C_4$ -アルキルである、

またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^1 が $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、アミノ、 $C_1 - C_4$ -アルキルアルキルアミノまたはジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノである。

いくつかの実施形態では、 R^1 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルチオである。

いくつかの実施形態では、 R^1 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルスルフィニルである。

いくつかの実施形態では、 R^1 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルスルホニルである。

いくつかの実施形態では、 R^1 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルチオである。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^1 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルフィニルである。

いくつかの実施形態では、 R^1 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルホニルである。

いくつかの実施形態では、 R^1 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキニルであ

10

20

30

40

50

る。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^1 が水素、シアノ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルケニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルケニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル- SO_n 、ハロアルキル- $S(O)_n$ 、アミノ、NH-置換されていてもよいアルキル、または NR^aR^b （式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよいアルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）である。

10

いくつかの実施形態では、 R^1 が二級 $C_1 - C_4$ -アルキルである。

いくつかの実施形態では、 R^1 がヘテロシクリルである。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^1 がアジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ペペリドニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキサチエニル、トリアゾリルまたはトリアジニルである。

20

いくつかの実施形態では、 R^1 が、全て1つまたは複数のハロゲンによって置換されていてもよいアジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリルまたはモルホリニルである。

30

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^2 が水素、アルキルまたはハロアルキルである。

いくつかの実施形態では、 R^2 がアルキルまたはハロアルキルである。

いくつかの実施形態では、 R^2 がアルキルである。

いくつかの実施形態では、 R^2 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルチオである。

。

いくつかの実施形態では、 R^2 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルスルフィニルである。

40

いくつかの実施形態では、 R^2 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルスルホニルである。

いくつかの実施形態では、 R^2 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルチオである。

いくつかの実施形態では、 R^2 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルフィニルである。

いくつかの実施形態では、 R^2 が水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキルまたは SO_m （置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル）である。

50

いくつかの実施形態では、 R^2 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルホニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 が1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリアルである。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^3 が1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい5~10員ヘテロアリアルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである1個の置換基で置換されたフェニルである。

10

いくつかの実施形態では、 R^3 がパラ置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 がメタ置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 がオルト置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 がハロフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 がハロアルキルフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 がハロアルコキシフェニルである。

【0040】

いくつかの実施形態では、 R^3 が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである2個の置換基で置換されたフェニルである。

20

いくつかの実施形態では、 R^3 が2,3-二置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が2,4-二置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が2,5-二置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 がジハロフェニル、例えばジクロロ；ジフルオロ；またはクロロ，フルオロである。

いくつかの実施形態では、 R^3 がハロおよびハロアルキルで置換されたフェニルである。

30

いくつかの実施形態では、 R^3 がハロおよびハロアルコキシで置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 がハロアルキルおよびハロアルコキシで置換されたフェニルである。

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^3 が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである3個の置換基で置換されたフェニルである。

40

いくつかの実施形態では、 R^3 がトリハロフェニル、例えばトリクロロ；トリフルオロ；またはクロロ，クロロ，フルオロまたはフルオロ，フルオロ，フルオロである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が2個のハロおよびハロアルキルで置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が2個のハロおよびハロアルコキシで置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が1個のハロアルキル、1個のハロおよび1個のハロアルコキシで置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が1個のハロおよび2個のハロアルキルで置換されたフェニルである。

50

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、 R^3 が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである1個または2個の置換基を有する5員ヘテロアリアルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである1個または2個の置換基を有する6員ヘテロアリアルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである1個または2個の置換基を有する2 - ピリジルである。

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、 R^3 が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである1個または2個の置換基を有する3 - ピリジルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである1個または2個の置換基を有する4 - ピリジルである。

いくつかの実施形態では、 q が0である。

いくつかの実施形態では、 q が1である。

いくつかの実施形態では、 X が CH_2 である。

いくつかの実施形態では、 X がOである。

いくつかの実施形態では、 X がSである。

いくつかの実施形態では、 X が $S=O$ である。

いくつかの実施形態では、 X が SO_2 である。

いくつかの実施形態では、 X がNHである。

いくつかの実施形態では、 X がNCOアルキルである。

いくつかの実施形態では、 X がNアリアルである。

いくつかの実施形態では、 Y が CH_2 である。

いくつかの実施形態では、 Y がCHアルキルである。

いくつかの実施形態では、 Y がCHアリアルである。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物が式(Ia)の化合物

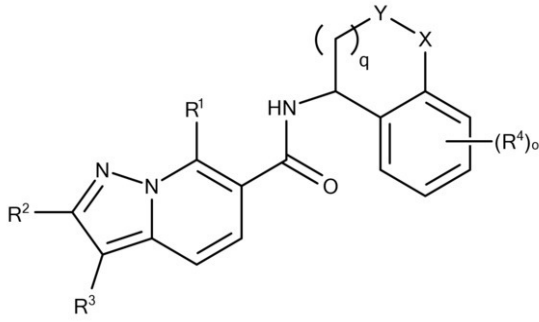
10

20

30

40

【化 7】



(Ia)

10

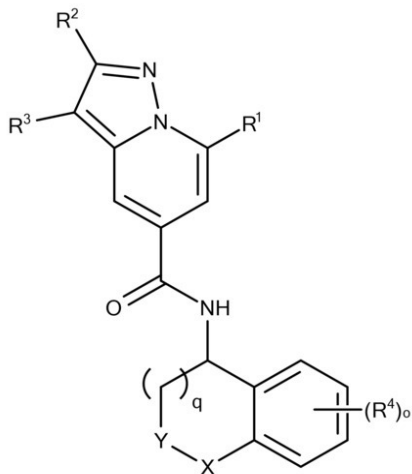
(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式 (I) と同じである)

である。

【0045】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (Ib) の化合物

【化 8】



(Ib)

20

30

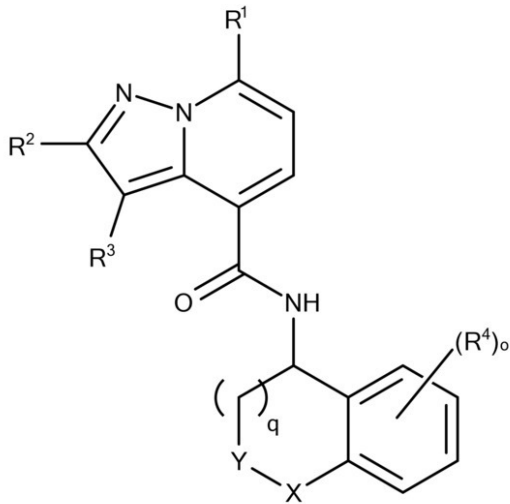
(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式 (I) と同じである)

である。

【0046】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (Ic) の化合物

【化 9】



10

(1c)

(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式 (I) と同じである)

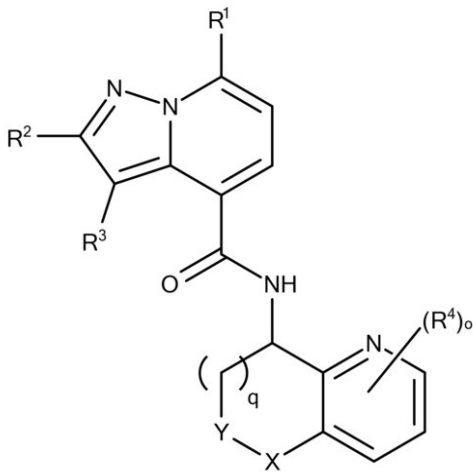
である。

20

【0047】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (1d) の化合物

【化 10】



30

(1d)

(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式 (I) と同じである)

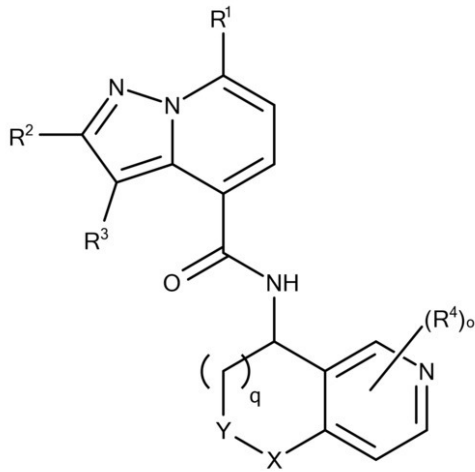
である。

40

【0048】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (1e) の化合物

【化 1 1】



10

(Ie)

(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式 (I) と同じである)

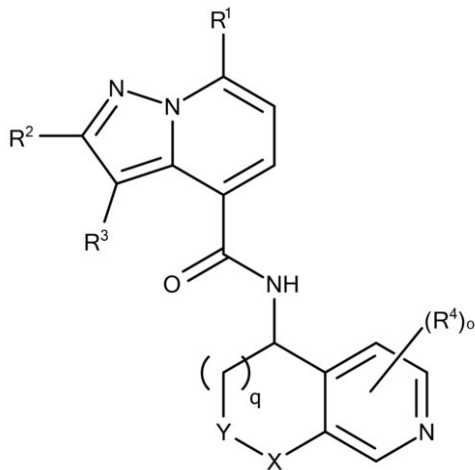
である。

【0049】

20

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (If) の化合物

【化 1 2】



30

(If)

(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式 (I) と同じである)

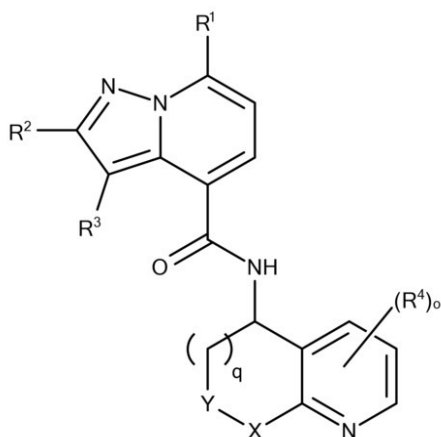
である。

40

【0050】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (Ig) の化合物

【化 1 3】



10

(Ig)

(式中、可変要素 R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、q および o の定義は式 (I) と同じである)

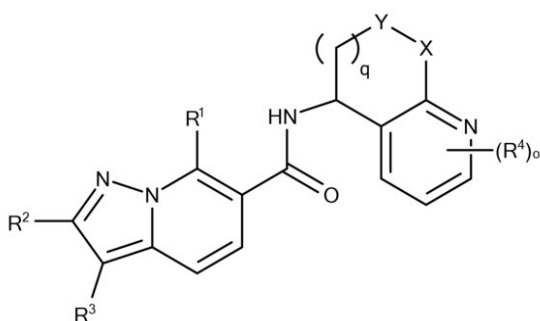
である。

【0051】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (Ih) の化合物

20

【化 1 4】



30

(Ih)

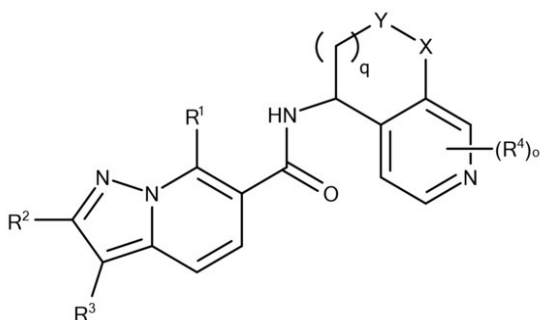
(式中、可変要素 R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、q および o の定義は式 (I) と同じである)

である。

【0052】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (Ii) の化合物

【化 1 5】



40

(Ii)

(式中、可変要素 R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、q および o の定義は式 (I) と同じである)

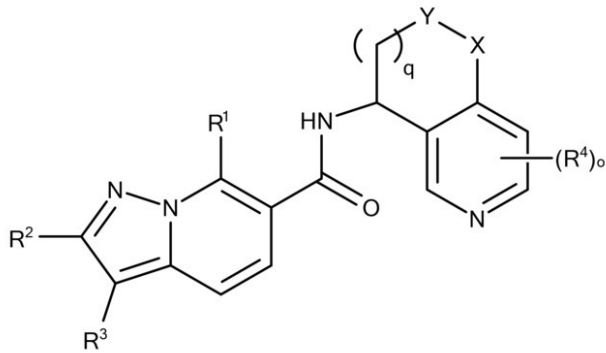
である。

50

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (I j) の化合物

【 化 1 6 】



10

(I j)

(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式 (I) と同じである)

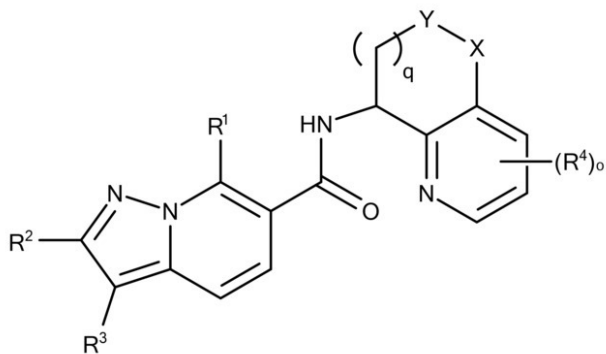
である。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (I k) の化合物

【 化 1 7 】

20



30

(I k)

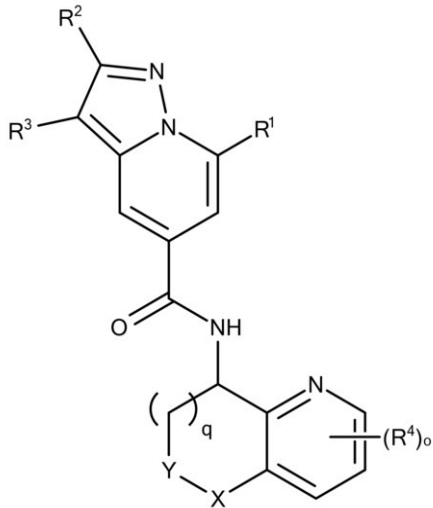
(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式 (I) と同じである)

である。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (I l) の化合物

【化 1 8】



10

(II)

(式中、可変要素 R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、q および o の定義は式 (I) と同じである)

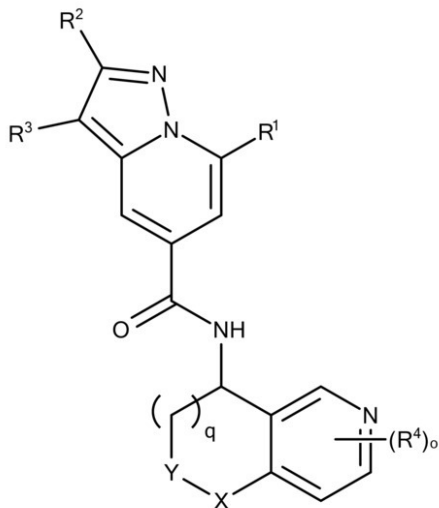
である。

20

【0056】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (Im) の化合物

【化 1 9】



30

(Im)

(式中、可変要素 R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、q および o の定義は式 (I) と同じである)

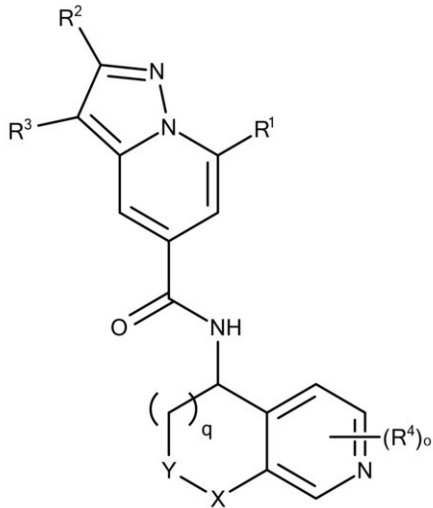
である。

40

【0057】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (In) の化合物

【化 2 0】



10

(In)

(式中、可変要素 R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、q および o の定義は式 (I) と同じである)

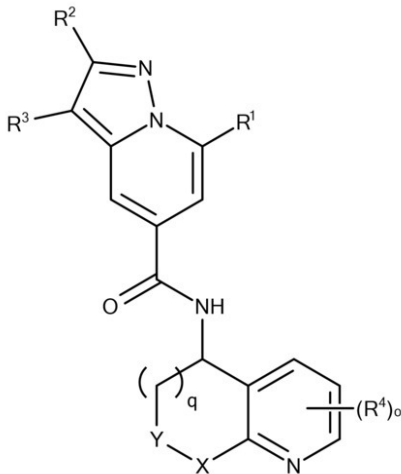
である。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (Io) の化合物

【化 2 1】



30

(Io)

(式中、可変要素 R¹、R²、R³、R⁴、X、Y、q および o の定義は式 (I) と同じである)

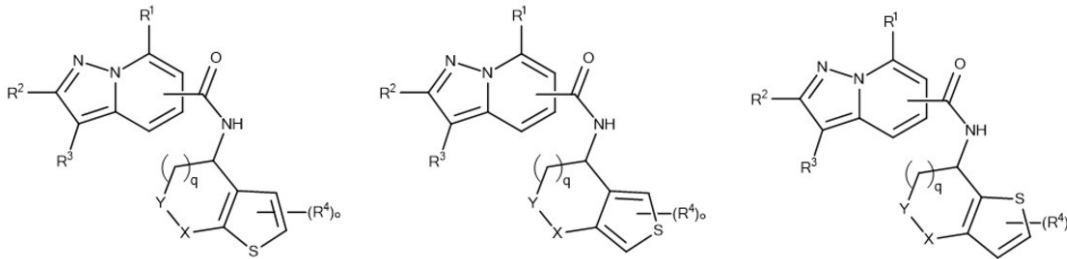
である。

40

【0059】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物が式 (Ip)、(Iq) または (Ir) の化合物

【化 2 2】



(式中、可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 q および o の定義は式 (I A) と同じである) 10

【0060】

いくつかの実施形態では、 o が 0 である。

いくつかの実施形態では、 o が 1 である。

いくつかの実施形態では、 o が 2 である。

いくつかの実施形態では、 o が 3 である。

いくつかの実施形態では、 o が 4 である。

いくつかの実施形態では、 R^4 が他の R^4 と独立に、ハロゲンである。

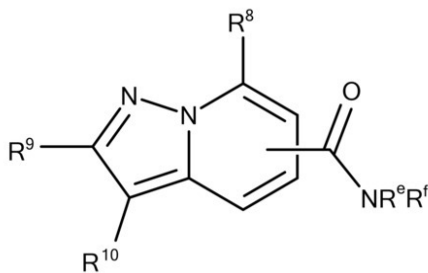
いくつかの実施形態では、 R^4 が他の R^4 と独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである。 20

いくつかの実施形態では、 R^4 が他の R^4 と独立に、ハロアルキルである。

【0061】

ある実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物

【化 2 3】



(II)

(式中、
 R^8 は水素、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいハロアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいハロアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル - SO_n 、ハロアルキル - $S(O)_n$ 、アミノ、 NH - 置換されていてもよいアルキル、または $NR^a R^b$ (式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい 3 員、4 員、5 員、6 員、7 員もしくは 8 員ヘテロシクリル基を形成し得る) であり； 40

R^9 は水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは SO_m (置換されていてもよいアルキル) であり； 50

R^{10} はそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリアルおよび5～10員ヘテロアリアルからなる群から選択され；

R^e および R^f は独立に、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリアルおよび置換されていてもよいヘテロアリアルである；または R^e および R^f はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得；

m および n は0、1または2である)

またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩を含む。

【0062】

いくつかの実施形態では、 R^8 が水素、シアノ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、置換されていてもよいアリアルオキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルケニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルケニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキニル、置換されていてもよいアリアル；置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アミノカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルアミノカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル- SO_n 、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル- $S(O)_n$ 、アミノ、NH-置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、または $NR^{a'}$ 、 $R^{b'}$ （式中、 $R^{a'}$ および $R^{b'}$ は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである；または $R^{a'}$ および $R^{b'}$ はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）であり；

R^9 が水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよいアリアルオキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ -シクロアルキルまたは SO_m （置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル）であり；

R^{10} がそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリアルおよび5～10員ヘテロアリアルからなる群から選択され；

R^e および R^f が独立に、水素、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよいアリアルおよび置換されていてもよいヘテロアリアルである；または R^e および R^f が、これらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得； m および n が0、1または2である、

またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩。

【0063】

いくつかの実施形態では、 R^8 が $C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、アミノ、 $C_1 - C_4$ -アルキルアルキルアミノまたはジ($C_1 - C_4$ アルキル)アミノである。

いくつかの実施形態では、 R^8 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルチオである。

いくつかの実施形態では、 R^8 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルスルフィニルである。

いくつかの実施形態では、 R^8 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルスルホニルである。

いくつかの実施形態では、 R^8 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルフィニルである。

いくつかの実施形態では、 R^8 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルチオである。

【0064】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 R^8 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルホニルである。

いくつかの実施形態では、 R^8 が二級 $C_1 - C_4$ -アルキルである。

いくつかの実施形態では、 R^8 がヘテロシクリルである。

いくつかの実施形態では、 R^8 がアジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ペペリドニル、プリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、トリアゾリルまたはトリアジニルである。

10

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^8 が、全て1つまたは複数のハロゲンによって置換されていてもよいアジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピロリルまたはモルホリニルである。

いくつかの実施形態では、 R^8 が水素、シアノ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルケニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルケニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキニル、置換されていてもよいアリール；置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルカルボニル、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいジアルキルアミノカルボニル、置換されていてもよいアルキル- SO_n 、ハロアルキル- $S(O)_n$ 、アミノ、NH-置換されていてもよいアルキル、または NR^aR^b （式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである；または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る）である。

20

30

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^9 が水素、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_6$ -シクロアルキルまたは SO_m （置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル）である。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がそれぞれ1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリーロおよび5~10員ヘテロアリーロからなる群から選択される。

40

いくつかの実施形態では、 R^e および R^f が独立に、水素、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、置換されていてもよいアリーロおよび置換されていてもよいヘテロアリーロである；または R^e および R^f が、これらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る。

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^9 が水素、アルキルまたはハロアルキルである。

いくつかの実施形態では、 R^9 がアルキルまたはハロアルキルである。

いくつかの実施形態では、 R^9 がアルキルである。

50

いくつかの実施形態では、 R^9 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルチオである。

いくつかの実施形態では、 R^9 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルスルフィニルである。

いくつかの実施形態では、 R^9 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキルスルホニルである。

いくつかの実施形態では、 R^9 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルチオである。

いくつかの実施形態では、 R^9 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルフィニルである。

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^9 が置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -ハロアルキルスルホニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい6員または10員アリアルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい5~10員ヘテロアリアルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである1個の置換基で置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がパラ置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がメタ置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がオルト置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がハロフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がハロアルキルフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がハロアルコキシフェニルである。

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^3 が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである2個の置換基で置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が2,3-二置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が2,4-二置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が2,5-二置換フェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がジハロフェニル、例えばジクロロ；ジフルオロ；またはクロロ，フルオロである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がハロおよびハロアルキルで置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がハロおよびハロアルコキシで置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} がハロアルキルおよびハロアルコキシで置換されたフェニルである。

【0070】

いくつかの実施形態では、 R^3 が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコ

10

20

30

40

50

キシまたはハロアルケニルオキシである 3 個の置換基で置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^3 がトリハロフェニル、例えばトリクロロ；トリフルオロ；またはクロロ，クロロ，フルオロまたはフルオロ，フルオロ，クロロである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が 2 個のハロおよびハロアルキルで置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が 2 個のハロおよびハロアルコキシで置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が 1 個のハロアルキル、1 個のハロおよび 1 個のハロアルコキシで置換されたフェニルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が 1 個のハロおよび 2 個のハロアルキルで置換されたフェニルである。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^{10} が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである 1 個または 2 個の置換基を有する 5 員ヘテロアリアルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである 1 個または 2 個の置換基を有する 6 員ヘテロアリアルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである 1 個または 2 個の置換基を有する 2 - ピリジルである。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^{10} が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである 1 個または 2 個の置換基を有する 3 - ピリジルである。

いくつかの実施形態では、 R^{10} が、独立にハロ、シアノ、ニトロ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ハロシクロアルキル、ハロシクロアルケニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルコキシまたはハロアルケニルオキシである 1 個または 2 個の置換基を有する 4 - ピリジルである。

いくつかの実施形態では、 R^e が水素である。

いくつかの実施形態では、 R^f が水素である。

いくつかの実施形態では、 R^f が置換されていてもよいアルキルである。

いくつかの実施形態では、 R^f がアリアルで置換されたアルキルである。

いくつかの実施形態では、 R^f がヘテロアリアルで置換されたアルキルである。

【0073】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物が式 (I I a) の化合物

10

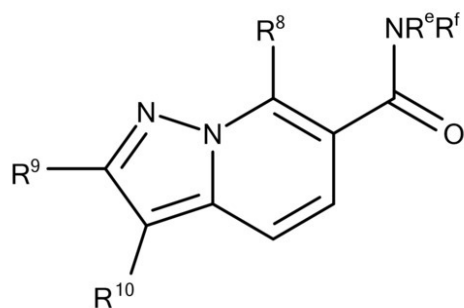
20

30

40

50

【化 2 4】



(IIa)

10

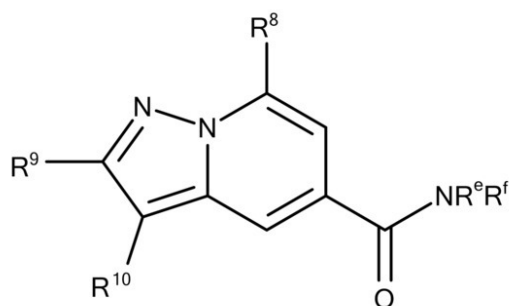
(式中、可変要素 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^e および R^f は式 (II) の化合物について定義される通りである)

である。

【0074】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物が式 (IIb) の化合物

【化 2 5】



(IIb)

20

(式中、可変要素 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^e および R^f は式 (II) の化合物について定義される通りである)

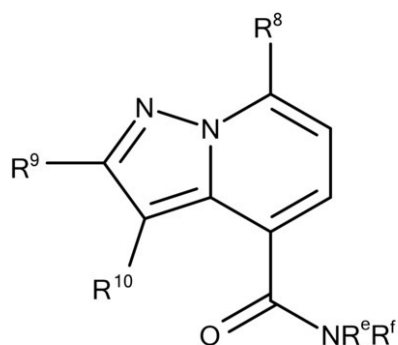
である。

30

【0075】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物が式 (IIc) の化合物

【化 2 6】



(IIc)

40

(式中、可変要素 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^e および R^f は式 (II) の化合物について定義される通りである)

である。

【0076】

立体異性体および多形形態

化合物は光学活性形態およびラセミ形態として存在および単離することができることが

50

当業者によって認識される。硫黄原子にあるものを含む1つまたは複数のキラル中心を有する化合物は、単一エナンチオマーまたはジアステレオマーとして、あるいはエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物として存在し得る。例えば、スルホキシド化合物は光学活性であり得、単一エナンチオマーまたはラセミ混合物として存在し得ることが当技術分野で周知である。さらに、本発明の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を含み、理論的数の光学活性異性体をもたらす。本発明の化合物がn個のキラル中心を含む場合、化合物は最大 2^n 個の光学異性体を含み得る。本発明は、本明細書に記載される有用な特性を有する各化合物の特定のエナンチオマーまたはジアステレオマーならびに化合物の様々なエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物を包含する。光学活性形態は、例えば、選択的結晶化技術によるラセミ形態の分割、光学活性前駆体からの合成、キラル合成、キラル固定相を使用したクロマトグラフィー分離または酵素分割によって調製することができる。

化合物はまた、様々な結晶形態などの様々な固体形態で、または非晶質固体の形態で存在し得る。本発明は、化合物の様々な結晶形態ならびに非晶質形態を含む。

さらに、化合物は、一定の化学量論的量の水または溶媒が結晶形態の分子と会合している水和物または溶媒和物として存在し得る。化合物の水和物および溶媒和物も本発明の主題である。

【0077】

塩

中性化合物に加えて、化合物の塩形態も内部寄生生物に対して活性である。「獣医学的に許容される塩」という用語は、本明細書を通して、獣医学用途のための投与について許容され、投与すると活性化合物を提供する、化合物の任意の塩を記載するために使用される。

化合物が安定な非毒性の酸または塩基塩を形成するのに十分な塩基性または酸性である場合、化合物は獣医学的または農業的に許容される塩の形態であり得る。獣医学的に許容される塩には、獣医学的または農業的に許容される無機または有機塩基および酸から誘導されるものが含まれる。適切な塩には、リチウム、ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムおよびバリウムなどのアルカリ土類金属を含むものが含まれる。これらに限定されないが、マンガン、銅、亜鉛および鉄を含む遷移金属を含む塩も適している。さらに、アンモニウムカチオン(NH_4^+)ならびに水素原子の1つまたは複数があるアルキルまたはアール基によって置き換えられている置換アンモニウムカチオンを含む塩が本発明によって包含される。

【0078】

これらに限定されないが、ハロゲン化水素酸(HCl 、 HBr 、 HF 、 HI)、硫酸、硝酸、リン酸などを含む無機酸から誘導される塩が特に適している。適切な無機塩にはまた、これらに限定されないが、重炭酸塩および炭酸塩が含まれる。いくつかの実施形態では、獣医学的および農業的に許容される塩の例として、これらに限定されないが、マレイン酸塩、ジマレイン酸塩、フマル酸塩、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、 α -ケトグルタル酸塩および β -グリセロリン酸塩を含む有機酸で形成された有機酸付加塩がある。

当然、他の許容される有機酸を使用してもよい。化合物のアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム)またはアルカリ土類金属(例えば、カルシウム)塩はまた、化合物上の十分に酸性の残基をアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物と反応させることによって調製することもできる。

獣医学的に許容される塩は、当技術分野で周知の標準的な手順を使用して、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物を、化合物中に存在する適切に酸性の官能基と反応させることによって、または適切な酸を本発明の化合物上の適切に塩基性の官能基と反応させることによって得ることができる。

【0079】

10

20

30

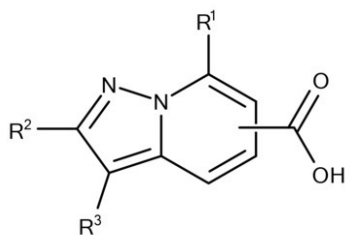
40

50

化合物を調製する方法

いくつかの実施形態では、式 I の化合物が、カップリング試薬の存在下で、式 I I I の化合物

【化 2 7】

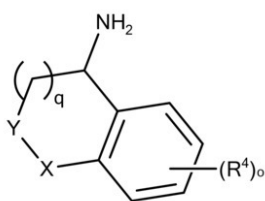


10

(III)

を式 (I V) の化合物

【化 2 8】



20

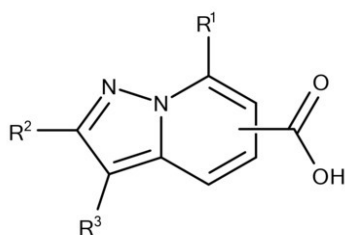
(IV)

と反応させることによって調製され得る。適切なカップリング試薬には、これらに限定されないが、当業者によって理解されるように、ジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、およびホスホニウムまたはウロニウム (uranium) 試薬、例えば B O P、P y B O P および / または H B T U が含まれる。

【 0 0 8 0】

いくつかの実施形態では、式 (I I) の化合物が、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカップリング試薬の存在下で、式 I I I の化合物

【化 2 9】



30

(III)

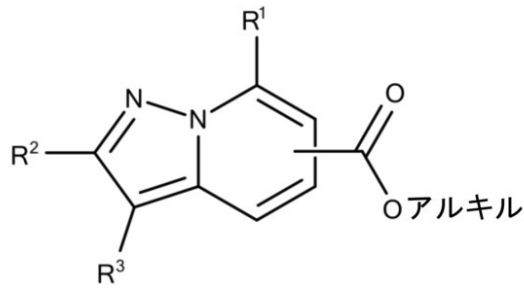
を式 $H N R^e R^f$ のアミンと反応させることによって調製され得る。

【 0 0 8 1】

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物が、式 (V) の化合物

40

【化30】



(V)

10

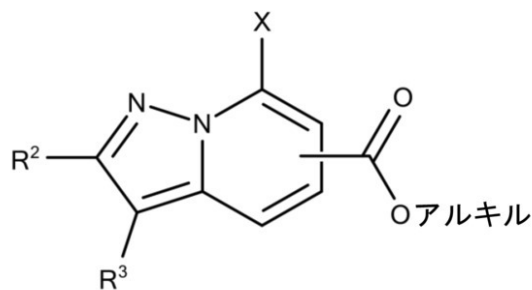
の酸または塩基加水分解によって調製され得る。

【0082】

いくつかの実施形態では、式(V)の化合物(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい $C_3 - C_8$ -シクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換されていてもよいアルコキシカルボニルおよび置換されていてもよいアルキル- SO_n である)が、パラジウム(0)の触媒の存在下で、式(VI)の化合物

20

【化31】



(VI)

30

(式中、Xはハロゲン、好ましくはBrまたはIである)を、式 $R^{11} - BOR^gOR^h$ のボロン(式中、 R^{11} はボロンに直接結合したアルケンを含み、 R^g および R^h はアルキルまたは水素であり;その後、 R^{11} 基は水素化される)と反応させることによって調製され得る。いくつかの実施形態では、 $R^{11} - BOR^gOR^h$ が式(VI)の化合物と直接反応させられ得る。

【0083】

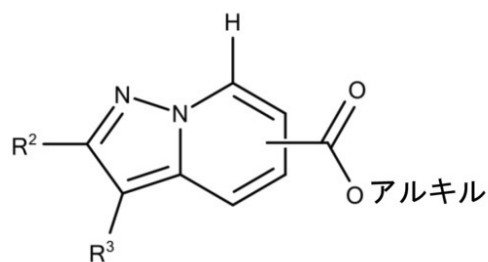
いくつかの実施形態では、式(V)の化合物(式中、 R^1 はアミノ、NH-置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、または NR^aR^b (式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである;または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る)である)が、式(VI)の化合物をアンモニア、 NH_2 -置換されていてもよい $C_1 - C_4$ -アルキル、または HNR^aR^b (式中、 R^a および R^b は独立に、置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキルである;または R^a および R^b はこれらが結合している窒素と一緒に、置換されていてもよい3員、4員、5員、6員、7員もしくは8員ヘテロシクリル基を形成し得る)と反応させることによって調製され得る。

40

【0084】

いくつかの実施形態では、式(VI)の化合物が、式(VII)の化合物

【化 3 2】



(VII)

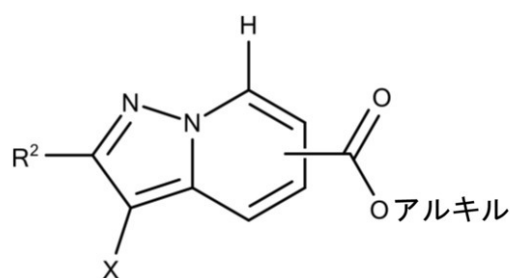
10

を強塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド、次いで、ハロゲン化剤、例えば四臭化炭素または四ヨウ化炭素と反応させることによって調製され得る。

【0085】

いくつかの実施形態では、式(VII)の化合物が、パラジウム(0)触媒の存在下で、式(VIII)の化合物

【化 3 3】



(VIII)

20

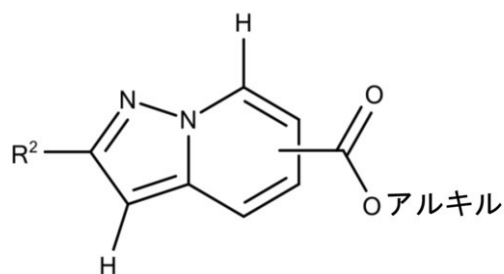
(式中、Xはハロゲン、好ましくはBrまたはIである)を式 $R^3 - B O R^g O R^h$ のボロラン(式中、 R^g および R^h はアルキルまたは水素である)と反応させることによって調製され得る。

30

【0086】

いくつかの実施形態では、式(VIII)の化合物が、式(IX)の化合物

【化 3 4】



(IX)

40

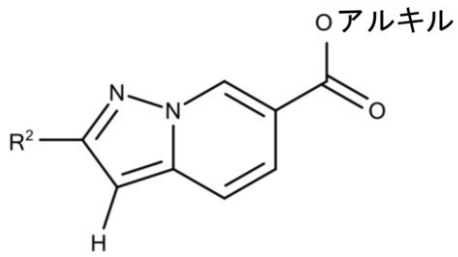
をハロゲン化化合物、例えば PBr_3 またはN-ブロモスクシンイミドまたはN-クロロスクシンイミドと反応させることによって調製され得る。

【0087】

いくつかの実施形態では、式(IX)の化合物が式(IXa)、(IXb)または(IXc)の化合物

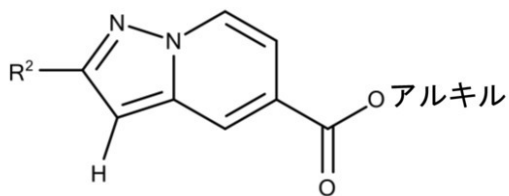
50

【化 3 5】



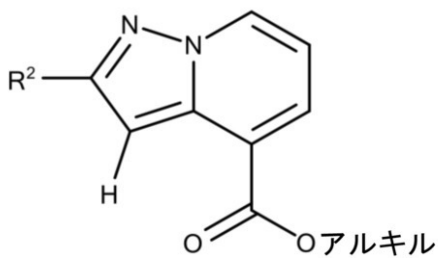
(IXa)

10



(IXb)

20



(IXc)

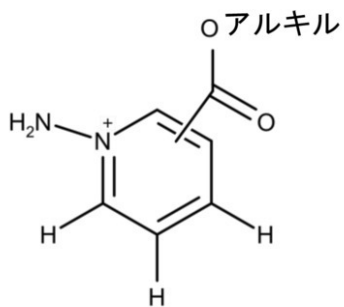
30

であり得る。

【 0 0 8 8】

いくつかの実施形態では、(IXa)または(IXb)の化合物が、式 X^+Y^- の塩(式中、 X^+ は

【化 3 6】

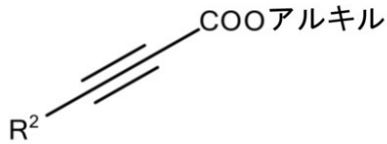
(X⁺)

40

であり、 Y^- はアニオン性対イオンである)を、式(XI)の化合物

【 0 0 8 9】

【化 3 7】



(XI)

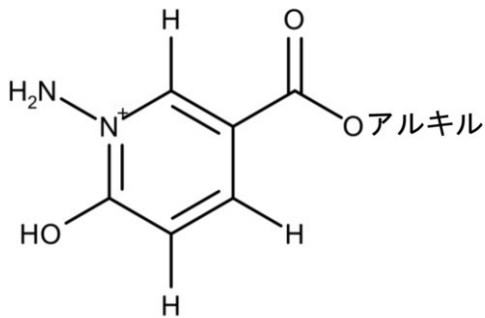
と反応させることによって調製され得る。

【 0 0 9 0】

10

いくつかの実施形態では、式 (I X c) の化合物が、式 (X I) の化合物を式 Xc^+Y^- の塩 (式中、 Xc^+ は

【化 3 8】

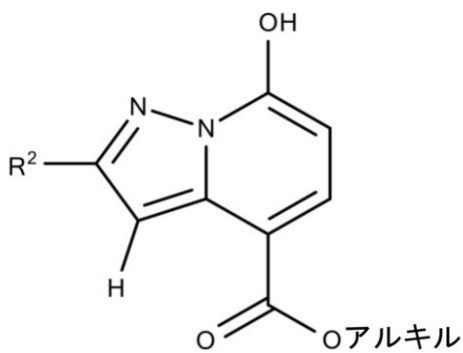
(Xc⁺)

20

である) と反応させて、式 X I I の化合物

【 0 0 9 1】

【化 3 9】



(XII)

30

40

を得て、その後、式 X I I の化合物を当業者に公知の方法、例えば米国特許第 4 , 4 5 1 , 3 5 6 号の方法によって、ジヒドロキシル化条件下で反応させることによって調製され得る。

【 0 0 9 2】

いくつかの実施形態では、R¹がシアノ、置換されていてもよいアルコキシまたは置換されていてもよいアリールオキシである式 (I) の化合物が、R¹がハロゲンである式 (I) の化合物をそれぞれシアニドイオン、置換されていてもよいアルコキシドアニオンおよび置換されていてもよいアリールオキシドアニオンと反応させることによって調製され得る。

50

いくつかの実施形態では、 R^1 がハロゲンである式(I)の化合物が、 R^1 がヒドロキシルである式(I)の化合物をハロゲン化剤、例えば PBr_3 、 PCl_3 またはビルスマイヤー試薬と反応させることによって調製され得る。

いくつかの実施形態では、 R^1 がヒドロキシルである式(I)の化合物が、式 X^+Y^- の塩または式 Xc^+Y^- の塩を式アルキル $OCOCCH_2R^3$ の化合物と反応させることによって調製され得る。

これらの教示は一般的であり、当業者によって適応可能であると考えられる。

【0093】

獣医学的組成物

化合物および化合物を含む組成物は、動物の寄生生物侵襲/感染の予防および治療に有用である。本発明の組成物は、有効量の化合物またはその獣医学的に許容される塩を、獣医学的に許容される担体または希釈剤および任意に非活性賦形剤と組み合わせて含む。組成物は、動物への種々の施用または投与の形態に適した種々の固体形態および液体形態であり得る。例えば、化合物を含む獣医学的組成物は、経口投与、皮下および非経口投与を含む注射投与、ならびに局所投与（例えば、スポットオンおよびポアオン）、皮膚または皮下投与に適した組成物であり得る。組成物は、これらに限定されないが、哺乳動物、鳥および魚を含む動物に投与することを意図している。哺乳動物の例としては、これらに限定されないが、ヒト、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ラマ、アルパカ、ブタ、ウマ、ロバ、イヌ、ネコおよび他の家畜または飼育哺乳動物が挙げられる。鳥の例としては、シチメンチョウ、ニワトリ、ダチョウおよび他の家畜または飼育鳥が挙げられる。内部寄生生物からイヌおよびネコなどの伴侶動物を保護するための化合物の使用が特に有用である。

【0094】

上に論じられるように、本発明の組成物は、経口使用（例えば、これにより全体が参照により組み込まれる、米国特許第4,564,631号参照）、栄養補助食品、トローチ、ロゼンジ、チュアブル、錠剤、硬または軟カプセル剤、ポーラス、エマルジョン、水性または油性懸濁液、水性または油性溶液、経口水薬組成物、分散性散剤または顆粒剤、プレミックス、シロップまたはエリキシル、腸溶性組成物またはペーストに適した形態であり得る。経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造について当技術分野で公知のいずれかの方法によって調製することができ、このような組成物は、薬学的に上品で味のよい調製物を提供するために1つまたは複数の甘味剤、苦味剤、香味剤、着色剤および保存剤を含有してもよい。

錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性で薬学的に許容される賦形剤との混和物で有効成分を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシア、および潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクであり得る。錠剤はコーティングされていてなくてもよいし、または錠剤は消化管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期間にわたる持続作用を提供するために公知の技術によってコーティングされていてよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用してもよい。錠剤はまた、制御放出用の浸透圧治療用錠剤を形成するために米国特許第4,256,108号；同第4,166,452号；および同第4,265,874号（全て全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載される技術によってコーティングされてもよい。

【0095】

経口組成物は、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合された硬ゼラチンカプセル剤を含む。カプセル剤はまた、有効成分が水、またはプロピレングリコール、PEGおよびエタノールなどの混和性溶媒、または油媒体、例えば落花生油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセル剤であり得る。

一実施形態では、化合物が、全て参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公

10

20

30

40

50

開第2013/0203692号、米国特許出願公開第2010/0087492号、米国特許出願公開第2006/0222684号、米国特許出願公開第2004/0151759号、米国特許第7955632号に記載されるものなどの、チュアブル錠剤組成物またはソフトチュアブル組成物で投与され得る。獣医学的組成物は、味のよい、動物に受け入れられるソフトチュアブル組成物(「ソフトチュー」)の形態であり得る。本発明のソフトチューは、有効成分に加えて、以下の成分：溶媒または溶媒の混合物、1つまたは複数の充填剤、1つまたは複数の結合剤、1つまたは複数の界面活性剤、1つまたは複数の保水剤、1つまたは複数の潤滑剤、1つまたは複数の崩壊剤、1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数の抗微生物剤、1つまたは複数の抗酸化剤、1つまたは複数のpH調整剤および1つまたは複数の香味剤のうちの1つまたは複数を含み得る。

10

【0096】

本発明の組成物に使用され得る溶媒には、これらに限定されないが、PEG200、PEG300、PEG400およびPEG540を含む種々のグレードの液体ポリエチレングリコール(PEG)；炭酸プロピレン；プロピレングリコール；これらに限定されないが、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸/リノール酸トリグリセリド(例えば、MIGLYOL(登録商標)810および812、カプリル酸/カプリン酸/コハク酸トリグリセリド、プロピレングリコールジカプリレート/ジカプレートなどを含むトリグリセリド；水、ソルビトール溶液、グリセロールカプリレート/カプレートおよびポリグリコール化グリセリド(GELUCIRE(登録商標))、またはこれらの組み合わせが含まれる。

20

当技術分野で公知の種々の充填剤が本発明のソフトチュアブル組成物に使用され得る。充填剤には、これらに限定されないが、コーンスターチ、アルファ化デンプン、ダイズタンパク質粉末、コーンコブおよびコーングルテンミールなどが含まれる。いくつかの実施形態では、2つ以上の充填剤の組み合わせが組成物に使用され得る。

【0097】

本発明の組成物に使用され得る結合剤には、これらに限定されないが、ポリビニルピロリドン(例えば、ポビドン)、架橋ポリビニルピロリドン(クロスポビドン)、PEG3350、PEG4000、PEG6000、PEG8000およびさらにはPEG20,000などを含む種々のグレードのポリエチレングリコール；BASFによって商品名Kollidon(登録商標)VA64で販売されている製品などのビニルピロリドンと酢酸ビニルのコポリマー(例えば、コポビドン)など；ジャガイモデンプン、タピオカデンプンまたはコーンスターチなどのデンプン；モラッセ、コーンシロップ、ハチミツ、メープルシロップおよび種々のタイプの糖；または2つ以上の結合剤の組み合わせが含まれる。

30

組成物に使用され得る保水剤には、これらに限定されないが、グリセロール(本明細書ではグリセリンとも呼ばれる)、プロピレングリコール、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどが含まれる。種々のグレードのポリエチレングリコールも保水剤として使用され得る。

【0098】

摂取後の溶解度および吸収を改善するために界面活性剤が組成物中に存在してもよい。界面活性剤は、典型的には約1~10%(w/w)、より典型的には約1~約5%(w/w)の濃度で存在する。組成物に使用され得る界面活性剤の例としては、これらに限定されないが、グリセリルモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタンモノオレエート(Span(登録商標)20)を含むソルビタンエステル、ポリビニルアルコール、ポリソルベート20およびポリソルベート80を含むポリソルベート、d-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート(TPGS)、ラウリル硫酸ナトリウム、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー(例えば、LUTROL(登録商標)F87などのポロキサマーなど)、ポリオキシ35ヒマシ油(Cremophor(登録商標)EL)、ポリオキシ40硬化ヒマシ油(Cremophor(登録商標)RH40)、ポリオキシ60硬化ヒマシ油(Cremophor(登

40

50

録商標)RH60)を含むポリエチレングリコールヒマシ油誘導体;プロピレングリコールモノラウレート(LAUROGLYCOL(登録商標));グリセロールカプリレート/カプレート(CAPMUL(登録商標)MCM)、ポリグリコール化グリセリド(GELUCIRE(登録商標))、PEG300カプリル酸/カプリン酸グリセリド(Softigen(登録商標)767)、PEG400カプリル酸/カプリン酸グリセリド(Labrasol(登録商標))、PEG300オレイン酸グリセリド(Labrafil(登録商標)M-1944CS)、PEG300リノール酸グリセリド(Labrafil(登録商標)M-2125CS)を含むグリセリドエステル;ポリオキシル8ステアレート(PEG400モノステアレート)、ポリオキシル40ステアレート(PEG1750モノステアレート)などを含むポリエチレングリコールステアレートおよびポリエチレングリコールヒドロキシステアレートが挙げられる。

10

【0099】

組成物は、抗酸化剤、保存剤またはpH安定剤などの他の不活性成分を含有し得る。これらの化合物は組成物の分野で周知である。抗酸化剤は、活性剤の分解を阻害するために本発明の組成物に添加され得る。適切な抗酸化剤には、これらに限定されないが、トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、フマル酸、リンゴ酸、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム(sodium metabisulfate)、没食子酸n-プロピル、BHA(ブチルヒドロキシアニソール)、BHT(ブチルヒドロキシトルエン)モノチオグリセロールなどが含まれる。

20

本発明の組成物はまた、1つまたは複数の潤滑剤および/または加工助剤を含み得る。場合によっては、潤滑剤/加工助剤が溶媒としても振る舞うことができ、したがって、本発明の組成物の成分のいくつかが二重の機能を有する場合がある。潤滑剤/加工助剤には、これらに限定されないが、PEG3350(Dow Chemical)およびPEG4000を含む種々の分子量範囲のポリエチレングリコール、コーン油、鉱油、水添植物油(STEROTEXまたはLUBRITAB)、落花生油ならびに/あるいはヒマシ油が含まれる。

【0100】

経口獣医学的組成物の味のよさを改善するために多くの香味剤が本発明の組成物に使用され得る。好ましい香味剤は、動物源に由来しないものである。種々の実施形態では、果実、肉(これらに限定されないが、豚肉、牛肉、鶏肉、魚肉、家禽の肉などを含む)、野菜、チーズ、ベーコン、チーズベーコンおよび/または人工香料に由来する香味成分が使用され得る。香味成分は、典型的にはソフトチューを摂取する生物に関する考慮に基づいて選択される。例えば、ウマはリンゴ香味成分を好み得るが、イヌは肉香味成分を好み得る。非動物源由来の香味成分が好ましいが、いくつかの実施形態では、蒸し煮された牛肉香味剤、人工粉末牛肉香味剤、ローストビーフ香味剤およびコーンビーフ香味剤などの牛肉またはレバー抽出物などを含有する天然香味剤が使用され得る。

30

本発明の別の実施形態では、活性組成物が水薬を介して投与され得、局所的または経口的に投与され得る。水薬組成物は、本発明の液体含有組成物が動物の口もしくは喉に投与される、または動物の皮膚もしくは被毛上に注がれるものである。

【0101】

40

本発明の組成物はまた、水中油型または油中水型エマルジョンの形態であり得る。油相は植物油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、または鉱油、例えば流動パラフィン、またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤には、天然に存在するホスファチド、例えばダイズ、レシチン、および脂肪酸とヘキソール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、および前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが含まれる。エマルジョンはまた、甘味剤、苦味剤、香味剤および/または保存剤を含有し得る。

一実施形態では、本発明の組成物が、マイクロエマルジョンの形態であり得る。マイクロエマルジョンは、液体担体ビヒクルとしてよく適している。マイクロエマルジョンは、水相、油相、界面活性剤および共界面活性剤を含む四成分系である。これらは半透明の等

50

方性の液体である。

マイクロエマルジョンは、水相の微小滴の油相中への安定な分散体で構成される、または逆に油相の微小滴の水相中への安定な分散体で構成される。これらの微小滴のサイズは、200 nm未満（エマルジョンについては1000～100,000 nm）であり得る。界面薄膜は、界面張力を低下させることによって、マイクロエマルジョンが自然に形成するのを可能にする交互の表面活性（SA）分子と共表面活性（Co-SA）分子で構成され得る。

【0102】

油相の一実施形態では、油相が、鉱油もしくは植物油、不飽和ポリグリコシル化グリセリド、またはトリグリセリド、あるいはこのような化合物の混合物から形成され得る。油相の一実施形態では、油相がトリグリセリドで構成され得；油相の別の実施形態では、トリグリセリドが中鎖トリグリセリド、例えばC₈-C₁₀カプリル酸/カプリン酸トリグリセリドである。別の実施形態では、油相が、マイクロエマルジョンの約2～約15%；約7～約10%；および約8～約9% v/vの% v/v範囲となり得る。

水相は、例えば水またはグリコール誘導体、例えばプロピレングリコール、グリコールエーテル、ポリエチレングリコールもしくはグリセロールを含み得る。一実施形態では、グリコールが、プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテルまたはこれらの混合物であり得る。一般的に、水相は、マイクロエマルジョン中約1～約4% v/vの割合となる。

【0103】

マイクロエマルジョンのための界面活性剤には、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ポリグリコシル化C₈-C₁₀グリセリドまたはポリグリセリル-6ジオレエートが含まれ得る。これらの界面活性剤に加えて、共界面活性剤には、エタノールおよびプロパノールなどの短鎖アルコールが含まれ得る。

いくつかの化合物は、上に論じられる3つの成分、すなわち、水相、界面活性剤および共界面活性剤に共通である。しかしながら、同じ組成物の各成分に異なる化合物を使用することは十分に当業者の技能レベルの範囲内である。界面活性剤/共界面活性剤の量についての一実施形態では、共界面活性剤と界面活性剤の比が約1/7～約1/2である。共界面活性剤の量についての別の実施形態では、マイクロエマルジョン中に約25～約75% v/vの界面活性剤と約10～約55% v/vの共界面活性剤が存在する。

油性懸濁液は、有効成分を植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または鉱油、例えば流動パラフィンに懸濁することによって製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含有してもよい。スクロース、サッカリンまたはアスパルテムなどの甘味剤、苦味剤、および香味剤を添加して味のよい経口調製物を得ることができる。これらの組成物は、アスコルビン酸または他の公知の保存剤などの抗酸化剤を添加することによって保存することができる。

【0104】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混和物で活性材料を含有し得る。このような賦形剤には、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガムおよびアカシアガムが含まれ；分散剤または湿潤剤には、天然に存在するホスファチド、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステル縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステル縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートが含まれる。水性懸濁液はまた、1つまたは複数の保存剤、例えばエチルまたはn-プロピル、p-ヒドロキシベンゾエート、1つまたは複数の着色剤

、1つまたは複数の香味剤、ならびに1つまたは複数の甘味剤および/または苦味剤、例えば上に示されるものを含有してもよい。

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性散剤および顆粒剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1つまたは複数の保存剤との混和物で有効成分を提供し得る。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、上に既に言及されたものによって例示される。追加の賦形剤、例えば甘味剤、苦味剤、香味剤および着色剤も存在し得る。

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースを使用して製剤化され得る。このような組成物はまた、粘滑剤、保存剤、香味剤および/または着色剤を含有してもよい。

【0105】

本発明の別の実施形態では、組成物が、ペースト形態であり得る。ペースト形態の実施形態の例としては、これらに限定されないが、米国特許第6,787,342号および同第7,001,889号(それぞれが参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるものが挙げられる。本発明の化合物に加えて、ペーストは、ヒュームドシリカ;粘度調整剤;担体;任意に、吸収剤;および任意に、着色剤、安定剤、界面活性剤または保存剤をさらに含有し得る。

組成物の一実施形態では、組成物が、本発明の化合物、ヒュームドシリカ、粘度調整剤、吸収剤、着色剤;およびトリアセチン、モノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドである親水性担体を含有するペーストであり得る。

ペーストはまた、粘度調整剤を含み得る。適切な粘度調整剤には、これらに限定されないが、PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600を含むポリエチレングリコール(PEG);モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、グリセロール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレート(ポリソルベート80またはTween 80)およびポロキサマー(例えば、Pluronic L 81);炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、デンプンならびにセルロースおよびその誘導体などの吸収剤;ならびにこれらに限定されないが、二酸化チタン酸化鉄またはFD&C Blue 1号アルミニウムレーキを含む着色剤が含まれる。

【0106】

いくつかの実施形態では、組成物が、滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、上に言及された適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、先行技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射液または懸濁液であり得る。使用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。エタノール、プロピレングリコール、グリセロールホルマルまたはポリエチレングリコールなどの共溶媒を使用してもよい。フェノールまたはベンジルアルコールなどの保存剤を使用してもよい。

さらに、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用され得る。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に用途を見出している。

【0107】

局所的皮膚および皮下組成物は、非限定的な例として、エマルジョン、クリーム、軟膏、ゲル、ペースト、粉末、シャンプー、ポアオン組成物、即時使用可能な組成物、スポットオン溶液および懸濁液、ディップおよびスプレーを含み得る。本発明の化合物またはスポットオン、スプレーオンもしくはポアオン組成物の形態の、その中に数ある活性剤の中でも少なくとも1つの本発明の化合物を含む組成物の局所施用によって、本発明の組成物が、皮膚を通して吸収され全身レベルを達成し、皮脂腺を通してまたは皮膚の表面上に分配されて、被毛を通じたレベルを達成することが可能になり得る。化合物が皮脂腺を通して分配されると、これらがリザーバーとして作用することができ、それによって持続性の効果(最大数カ月)が可能になり得る。スポットオン組成物は、典型的には動物全体ではない領域を指す限局領域に施用される。一実施形態では、位置が肩の間であり得る。別の

10

20

30

40

50

実施形態では、位置が縞、例えば動物の頭部から尾部までの縞であり得る。

ポアオン組成物は、同様に参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 6, 0 1 0, 7 1 0 号に記載されている。ポアオン組成物は、有利には油性で、一般的に有効成分のための希釈剤またはビヒクル、および有効成分が希釈剤に不溶性の場合、溶媒（例えば、有機溶媒）も含み得る。

【 0 1 0 8 】

本発明で使用することができる有機溶媒には、これらに限定されないが、アセチルトリブチルシトレート、脂肪酸エステル、例えばジメチルエステル、ジイソブチルアジペート、アセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、エチルアルコール、ブチルジグリコール、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジプロピレングリコール n - ブチルエーテル、エタノール、イソプロパノール、メタノール、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、モノメチルアセトアミド、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、液体ポリオキシエチレングリコール、プロピレングリコール、2 - ピロリドン（例えば、N - メチルピロリドン）、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコール、トリアセチン、カルボン酸の C₁ - C₁₀ エステル、例えばブチルもしくはオクチルアセテート、およびジエチルフタレート、またはこれらの溶媒の少なくとも 2 つの混合物が含まれる。

【 0 1 0 9 】

溶媒は、活性剤化合物の濃度およびこの溶媒中のその溶解度に従って使用される。溶媒は、最も低い可能な体積を有するようにされる。ビヒクルは 1 0 0 % までの差を構成する。

組成物のためのビヒクルまたは希釈剤は、ジメチルスルホキシド（DMSO）、グリコール誘導体、例えばプロピレングリコール、グリコールエーテル、ポリエチレングリコールまたはグリセロールを含み得る。ビヒクルまたは希釈剤として、これらに限定されないが、ダイズ油、落花生油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿油、オリーブ油、グレープシードオイル、ヒマワリ油などの植物油；これらに限定されないが、ワセリン、パラフィン、シリコーンなどの鉱油；脂肪族または環状炭化水素、あるいは例えば中鎖（C₈ - C₁₂ など）トリグリセリドを挙げることできる。

【 0 1 1 0 】

本発明の別の実施形態では、軟化剤および / または展着剤および / または膜形成剤が添加され得る。一実施形態では、軟化剤および / または展着剤および / または膜形成剤が以下であり得る：

(a) ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、マンニトール、グリセロール、ソルビトール、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル；レシチン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、シリコーン油、ポリジオルガノシロキサン油（ポリジメチルシロキサン（PDMS）油など）、例えばシラノール官能基を含むもの、または 4 5 V 2 油、

(b) アニオン性界面活性剤、例えばステアリン酸アルカリ、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウムまたはステアリン酸アンモニウム；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸トリエタノールアミン；アビエチン酸ナトリウム；アルキルサルフェート（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびセチル硫酸ナトリウム）；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム；脂肪酸（例えば、ヤシ油から誘導されるもの）、

(c) カチオン性界面活性剤には、式 N⁺R' R' ' R' ' ' R' ' ' ' , Y⁻（式中、基 R は同一または異なるヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基であり、Y⁻ はハロゲン化物、硫酸およびスルホン酸アニオンなどの強酸のアニオンである）の水溶性四級アンモニウム塩が含まれる；使用することができるカチオン性界面活性剤の中にはセチルトリメチルアンモニウムプロミドがある、

(d) 式 N⁺H R' R' ' R' ' '（式中、基 R は同一または異なるヒドロキシル化され

10

20

30

40

50

ていてもよい炭化水素基である)のアミン塩;使用することができるカチオン性界面活性剤の中にはオクタデシルアミン塩酸塩がある、

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

(f)両性界面活性剤、例えばベタインの置換ラウリル化合物;または

(g)これらの薬剤の少なくとも2つの混合物。

10

【0111】

軟化剤の量の一実施形態では、使用される軟化剤が、約0.1~50体積%または0.25~5体積%の割合であり得る。別の実施形態では、使用される軟化剤が、約0.1体積%~約30体積%、約1体積%~約30体積%、約1体積%~約20体積%、または約5体積%~約20体積%の割合であり得る。

本発明の別の実施形態では、組成物が、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第6,395,765号に記載されるように、即時使用可能な溶液形態であり得る。本発明の化合物に加えて、即時使用可能な溶液は、結晶化阻害剤および有機溶媒または有機溶媒の混合物を含有してもよい。いくつかの実施形態では、水を有機溶媒と共に含めてもよい。

20

【0112】

本発明の種々の実施形態では、組成物が、組成物の総質量に対して、約1~約50%(w/v)または約5~約40%(w/v)の量の結晶化阻害剤を含み得る。他の実施形態では、本発明の組成物中の結晶化阻害剤の量が、約1%~約30%、約5%~約20%、約1%~約15%または約1%~約10%(w/w)であり得る。本発明の組成物に使用される結晶化阻害剤の種類は、組成物からの活性剤または不活性剤の結晶化を阻害するよう機能する限り限定されない。例えば、本発明の一定の実施形態では、組成物の溶媒または共溶媒が、組成物を投与した場合に経時的な結晶の形成を十分に阻害する場合、結晶化阻害剤としても機能し得る。

30

【0113】

本発明に有用な結晶化阻害剤には、これらに限定されないが、以下が含まれる:

(a)ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、2-ピロリドン、N-メチルピロリドン、マンニトール、グリセロール、ソルビトールまたはソルビタンのポリオキシエチレン化エステル;レシチンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム;またはアクリル誘導体、例えばアクリレートもしくはメタクリレートまたはこれらのポリマーもしくはコポリマー、ポリエチレングリコール(PEG)もしくはポリエチレングリコールを含むポリマー、例えばグリコフロールなど;

(b)アニオン性界面活性剤、例えばステアリン酸アルカリ(例えば、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸カリウムまたはステアリン酸アンモニウム);ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸トリエタノールアミン;アビエチン酸ナトリウム;これらに限定されないが、ラウリル硫酸ナトリウムおよびセチル硫酸ナトリウムを含むアルキルサルフェート;ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムまたはジオクチルスルホコハク酸ナトリウム;または脂肪酸(例えば、ヤシ油);

40

(c)カチオン性界面活性剤、例えば式 $N^+R'R''R'''R''''R'''''$, Y^- (式中、R基は同一のまたは異なるヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基であり、 Y^- はハロゲン化物、硫酸およびスルホン酸アニオンなどの強酸のアニオンである)の水溶性四級アンモニウム塩;セチルトリメチルアンモニウムブロミドが使用することができるカチオン性界面活性剤の1つである;

50

(d) 式 $N^+HR'R''R'''$ (式中、R基は同一のまたは異なるヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基である) のアミン塩; オクタデシルアミン塩酸塩が使用することができるカチオン性界面活性剤の1つである;

(e) 非イオン性界面活性剤、例えばポリオキシエチレン化されていてもよいソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート80、またはポリオキシエチレン化アルキルエーテル; ポリエチレングリコールステアレート、ヒマシ油のポリオキシエチレン化誘導体、ポリグリセロールエステル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化脂肪酸またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー;

(f) 両性界面活性剤、例えばベタインの置換ラウリル化合物;

(g) 上記の(a)~(f)に列挙される化合物の少なくとも2つの混合物; または

(h) 組成物を投与した後に結晶または非晶質固体の形成を阻害する有機溶媒または溶媒の混合物。

10

【0114】

結晶化阻害剤の一実施形態では、結晶化阻害剤ペアが使用される。このようなペアには、例えば、ポリマー型の膜形成剤と表面活性剤の組み合わせが含まれる。これらの剤は、結晶化阻害剤として上に言及される化合物から選択される。

いくつかの実施形態では、有機溶媒が、約10~約35の間または約20~約30の間の比誘電率を有し得る。他の実施形態では、有機溶媒が、約10~約40の間または約20~約30の間の比誘電率を有し得る。組成物全体中のこの有機溶媒または溶媒の混合物の含有量は限定されず、所望の成分を所望の濃度まで溶解するのに十分な量で存在する。上に論じられるように、有機溶媒は、組成物中で結晶化阻害剤としても機能し得る。

20

いくつかの実施形態では、有機溶媒の1つまたは複数が、約100未満または約80未満の沸点を有し得る。他の実施形態では、有機溶媒が、約300未満、約250未満、約230未満、約210未満または約200未満の沸点を有し得る。

【0115】

溶媒の混合物、すなわち溶媒と共溶媒が存在するいくつかの実施形態では、溶媒が約1/50~約1/1の質量/質量(W/W)比で組成物中に存在し得る。典型的には、溶媒が質量で約1/30~約1/1、約1/20~約1/1または約1/15~約1/1の比となる。好ましくは、2つの溶媒が約1/15~約1/2の質量/質量比で存在する。いくつかの実施形態では、存在する溶媒の少なくとも1つが、活性剤の溶解度を改善するように、または乾燥促進剤として作用し得る。特定の実施形態では、溶媒の少なくとも1つが水との混和性である。

30

組成物はまた、空気中での酸化を阻害することを意図した抗酸化剤を含むことができ、この剤は、約0.005~約1%(w/v)、約0.01~約0.1%または約0.01~約0.05%の割合で存在し得る。

膜形成剤の一実施形態では、剤が、これらに限定されないが、種々のグレードのポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、および酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマーを含むポリマー型のものである。

表面活性剤の一実施形態では、剤が、これらに限定されないが、非イオン性界面活性剤でできたものを含み; 表面活性剤の別の実施形態では、剤がポリオキシエチレン化ソルビタンエステルであり、表面活性剤のさらに別の実施形態では、剤が種々のグレードのポリソルベート、例えばポリソルベート80を含む。

40

【0116】

本発明の別の実施形態では、膜形成剤および表面活性剤を、他に言及される結晶化阻害剤の総量の限度内の類似のまたは同一の量で組み込むことができる。

結晶化阻害剤は、被毛上の結晶の形成を阻害し、皮膚または毛皮の審美的外観の維持を改善する; すなわち、高濃度の活性材料にもかかわらず、粘着する傾向も粘着性外観の傾向もない。本明細書で言及されるもの以外の物質を本発明で結晶化阻害剤として使用してもよい。一実施形態では、結晶化阻害剤の有効性が、上に定義される適切な溶媒中10%(w/v)の活性剤を含む溶液0.3mL、および結晶化阻害剤として作用する10%(

50

w/v)の化合物を、20で24時間スライドガラス上に置き、その後、10個未満の結晶、好ましくは0個の結晶がスライドガラス上に裸眼で見られる試験によって実証され得る。

抗酸化剤の一実施形態では、剤が当技術分野で慣用的なものであり、これらに限定されないが、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピル、チオ硫酸ナトリウムまたは抗酸化特性を有する少なくとも2つの化合物の混合物を含む。

【0117】

上に論じられる組成物アジュバントは当業者に周知であり、商業的にまたは公知の技術を通して得ることができる。これらの濃縮組成物は、一般的に上に定義される構成成分の単純な混合によって調製される；有利なことに、出発点は、活性材料を主溶媒中で混合することであり、次いで、他の成分またはアジュバントを添加する。

施用される組成物の体積は、動物の種類および動物のサイズ、ならびに組成物の濃度および活性剤の効力に依存する。一実施形態では、約0.1~約20mlの量の組成物が動物に施用され得る。体積の他の実施形態では、体積が約0.1~約10ml、約0.1~約5ml、約0.5ml~約10mlまたは約0.3~約3mlとなり得る。

本発明の別の実施形態では、本発明によるスポットオン組成物の施用が、溶液を哺乳動物または鳥に施用した場合に、持続性で広域の有効性を提供することもできる。スポットオン組成物は、動物の局所、一般的には2つの肩の間への間欠的施用のための濃縮溶液、懸濁液、マイクロエマルジョンまたはエマルジョン（スポットオン型の溶液）の局所投与を提供する。

【0118】

スポットオン組成物については、担体が、米国特許第6,426,333号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載される液体担体ビヒクルであり得る。一実施形態では、スポットオン組成物が、これらに限定されないが、アセトン、脂肪族アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、イソプロパノール、ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール、オクタノール、ノナノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングリコール、プロピレングリコールなど；芳香族アルコール、例えばフェノール、クレゾール、ナフトール、ベンジルアルコールなど；アセトニトリル、ブチルジグリコール、有機アミド、例えばジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、モノメチルアセトアミド、2-ピロリドン、N-メチルピロリドン、ビニルピロリドンなど；プロピレンもしくはエチレンカーボネート、ジメチルスルホキシド（DMSO）、グリコールポリマーもしくはそのエーテル、例えば種々のグレードのポリエチレングリコール（PEG）、種々のグレードのポリプロピレングリコール、ジプロピレングリコールn-ブチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコール、ジエチルフタレート脂肪酸エステル、例えばジエチルエステルもしくはジイソブチルアジベート、またはこれらの溶媒の少なくとも2つの混合物を含む溶媒または溶媒の混合物を含み得る。

【0119】

液体担体ビヒクルは、これらに限定されないが、上記の(a)~(h)に記載されるものを含む結晶化阻害剤、または溶媒と結晶化阻害剤（上に定義される）の両方として作用し得る化合物、またはこれらの結晶化阻害剤の混合物を含有してもよい。

スポットオン組成物は、有効成分を薬学的または獣医学的に許容されるビヒクルに溶解することによって調製され得る。あるいは、スポットオン組成物は、治療薬の残留物を動物の表面に残すために有効成分をカプセル化することによって調製され得る。これらの組成物は、治療される宿主動物の種、感染の重症度および種類、ならびに宿主の体重に応じて、組み合わせの治療薬の質量に関して異なる。

剤形は、典型的には約0.1mg~約5gを含有し得る。他の実施形態では、剤形が約0.5mg~約5mgの活性剤を含有し得る。剤形の一実施形態では、投与量が約1mg

10

20

30

40

50

～約500mgの活性剤、典型的には約25mg、約50mg、約100mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mg、約600mg、約800mgまたは約1000mgを含有し得る。

本発明の一実施形態では、活性剤が、約0.05～約10%質量/体積の濃度で組成物中に存在し得る。本発明の別の実施形態では、活性剤が、約0.1～約2%質量/体積の濃度として組成物中に存在し得る。本発明のさらに別の実施形態では、活性剤が約0.25～約1.5%質量/体積の濃度として組成物中に存在し得る。本発明のその上別の実施形態では、活性剤が約1%質量/体積の濃度として組成物中に存在し得る。

【0120】

II. 治療方法

上に論じられるように、化合物は、内部寄生生物に対して有効であり、動物中または上の寄生生物感染を治療および予防するために使用され得る。一実施形態では、本発明は、動物（例えば、哺乳動物または鳥）中または上の内部寄生生物感染を治療または予防する方法であって、殺内部寄生生物有効量の式（I）の化合物もしくはその獣医学的に許容される塩、または本発明の組成物を動物に投与することを含む方法を提供する。

化合物は、外部寄生生物に対しても有効となり得、動物上の外部寄生生物侵襲を治療および予防するために使用され得る。別の実施形態では、本発明は、動物（例えば、哺乳動物または鳥）上の外部寄生生物侵襲を治療または予防する方法であって、殺外部寄生生物有効量の式（I）の化合物もしくはその獣医学的に許容される塩、または本発明の組成物を動物に投与することを含む方法を提供する。

別の実施形態では、本発明は、動物中または上の内部寄生生物感染および外部寄生生物侵襲を治療または予防する方法であって、有効量の式（I）の化合物を、有効量の少なくとも第2の活性剤またはその獣医学的に許容される塩と組み合わせて含む組成物を動物に投与することを含む方法を提供する。

【0121】

本発明のその上別の実施形態では、ある場所の寄生生物侵襲を治療または予防する方法であって、殺寄生生物有効量の式（I）の化合物またはその獣医学的に許容される塩をその場所に投与または施用することを含む方法が提供される。動物の健康の用途に関して、「場所」は、動物の中および上を除く、寄生生物が成長している、または成長し得る生息地、繁殖地、地域、材料または環境を意味することを意図している。

別の実施形態では、本発明は、植物および作物の有害生物を防除する、または木材含有構造を保護するための方法および化合物の使用を提供する。

治療することができる哺乳動物には、これらに限定されないが、ヒト、ネコ、イヌ、ウシ、ニワトリ、雌ウシ、パイソン、シカ、ヤギ、ウマ、ラマ、ラクダ、ブタ、ヒツジおよびヤクが含まれる。本発明の一実施形態では、治療される哺乳動物がヒト、ネコまたはイヌである。

本発明の一実施形態では、化合物が、内部寄生生物に対する、特に大環状ラクトンクラスの活性剤に耐性の内部寄生生物に対する優れた有効性を有していた。一実施形態では、本発明の化合物および組成物が、哺乳動物または鳥において捻転胃虫（*Haemonchus contortus*）、オステルタジア・サークムシンクタ（*Ostertagia circumcincta*）およびトリコストロンギルス・コルブリホルミス（*Trichostrongylus colubriformis*）を防除するのに有効である。

【0122】

別の実施形態では、本発明は、動物の寄生生物侵襲または感染を治療する方法であって、有効量の本発明の駆虫性化合物を、有効量のアベルメクチンおよびミルベマイシンを含む無脊椎動物GABA受容体の活性化因子と組み合わせて、それを必要とする動物に投与することを含む方法を提供する。本発明の化合物と組み合わせて使用され得るアベルメクチンには、これらに限定されないが、アパメクチン、ジマデクチン、ドラメクチン、エマメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、レピメクチンおよびセラ

10

20

30

40

50

メクチンが含まれる。本発明の化合物と組み合わせ使用され得るミルベマイシン化合物には、これらに限定されないが、ミルベメクチン、ミルベマイシンD、モキシデクチンおよびネマデクチンが含まれる。前記アベルメクチンおよびミルベマイシンの5 - オキシおよび5 - オキシム誘導体も含まれる。

【0123】

一実施形態では、本発明の化合物および組成物が、以下の寄生生物の内部寄生生物感染を治療または予防するために使用され得る：アナプロセファラ属 (*Anaplocephala*) (裸頭条虫属 (*Anoplocephala*))、鉤虫属、アメリカ鉤虫属、回虫属、ブルギア属 (*Brugia*)、ブノストムム属 (*Bunostomum*)、毛細線虫属、チャベルティア属 (*Chabertia*)、クーペリア属 (*Cooperia*)、シアトストムム属 (*Cyathostomum*)、シリコシクルス属 (*Cylicocyclus*)、シリコドントホルス属 (*Cylicodontophorus*)、シリコステファヌス属 (*Cylicostephanus*)、クラテロストムム属 (*Craterostomum*)、ディクチオカウルス属 (*Dictyocaulus*)、ディペタロネマ属 (*Dipetalonema*)、ディピリジウム属 (*Dipylidium*)、イヌ糸状虫属 (*Dirofilaria*)、ドラクンクルス属 (*Dracunculus*)、エキノコックス属 (*Echinococcus*)、ギョウチュウ属、ファスキオラ属 (*Fasciola*)、フィロロイデス属 (*Filaroides*)、ハプロネマ属 (*Habronema*)、ヘモンクス属 (*Haemonchus*)、ブタ肺虫属 (*Metastrongylus*)、モニエジア属 (*Moniezia*)、アメリカ鉤虫属、ネマトジルス属 (*Nematodirus*)、ニッポストロンギルス属 (*Nippostrongylus*)、腸結節虫属 (*Oesophagostomum*)、オンコセルカ属 (*Onchocerca*)、オステルタギア属 (*Ostertagia*)、オキシウリス属 (*Oxyuris*)、パラスカリス属 (*Parascaris*)、住血吸虫属 (*Schistosoma*)、ストロンギルス属 (*Strongylus*)、テニア属 (*Taenia*)、トキシソカラ属、ストロンギロイデス属、トキサスカリス属、旋毛虫属、鞭虫属、毛様線虫属 (*Trichostrongylus*)、トリオドントホルス属 (*Triodontophorus*)、ウンシナリア属 (*Uncinaria*)、糸状虫属 (*Wuchereria*) およびこれらの組み合わせ。

10

20

【0124】

本発明の特に好ましい実施形態では、本発明の化合物および組成物が、ディロフィラリア・イミティスによる感染を治療または予防するために使用される。化合物が、D・イミティスマイクロフィラリアおよびL4幼虫に対して極めて有効であることが分かっている。よって、化合物を使用して、D・イミティスが成虫に生育できる前にその未成熟段階を殺傷することによって、動物がイヌ糸状虫症を発症しないようにすることができる。一実施形態では、化合物および化合物を含む組成物を使用して、大環状ラクトンに耐性のD・イミティスの未成熟段階を殺傷することによって、イヌ糸状虫症の発症を予防することができる。別の実施形態では、本発明の化合物および組成物が、ディロフィラリア・レペンスまたはディロフィラリア・ホンコンエンシスによる感染を治療または予防するために使用される。

30

40

本発明の別の実施形態では、寄生生物が捻転胃虫、オステルタギア・サークムシンクタ、トリコストロンギルス・アクセイ (*Trichostrongylus axei*)、トリコストロンギルス・コルブリホルミス、クーペリア・クルチセイ (*Cooperia curticei*)、ネマトジルス・バツス (*Nematodirus battus*) およびこれらの組み合わせである。

【0125】

殺外部寄生生物剤と組み合わせる場合の、内部寄生生物と外部寄生生物の両方に対する治療の別の実施形態では、外部寄生生物が、イヌノミ属 (*Ctenocephalides*)、コイタマダニ属 (*Rhipicephalus*)、カクマダニ属 (*Dermacentor*)、マダニ属 (*Ixodes*)、ウシマダニ属 (*Boophilus*)、キララ

50

マダニ属 (*Amblyomma*)、チマダニ属 (*Haemaphysalis*)、イボマダニ属 (*Hyalomma*)、サルコプテス属 (*Sarcoptes*)、キュウセンヒゼンダニ属 (*Psoroptes*)、ミミヒゼンダニ属 (*Otodectes*)、ショクヒゼンダニ属 (*Chorioptes*)、ヒフバエ属 (*Hypoderma*)、ダマリニア属 (*Damalinia*)、ケモノホソジラミ属 (*Linognathus*)、ブタジラミ属 (*Haematopinus*)、ソレノポテス属 (*Solenoptes*)、ケモノハジラミ属 (*Trichodectes*) およびフェリコラ属 (*Felicola*) のものを含む1つまたは複数の昆虫またはクモ綱である。

【0126】

外部寄生生物に対する治療の別の実施形態では、外部寄生生物が、イヌノミ属、コイタマダニ属、カクマダニ属、マダニ属および/またはウシマダニ属のものである。治療される外部寄生生物には、これらに限定されないが、ノミ、マダニ、ダニ、カ、ハエ、シラミ、クロバエおよびこれらの組み合わせが含まれる。具体例としては、これらに限定されないが、ネコおよびイヌのノミ(ネコノミ(*Ctenocephalides felis*)、イヌノミ属種など)、マダニ(コイタマダニ属種、マダニ属種、カクマダニ属種、キラマダニ属種など)、およびダニ(ニキビダニ属(*Demodex*)種、サルコプテス属種、ミミヒゼンダニ属種など)、シラミ(ケモノハジラミ属種、ヤドリツメダニ属(*Cheyletiella*)種、ケモノホソジラミ属種など)、カ(ヤブカ属(*Aedes*)種、イエカ属(*Culex*)種、ハマダラカ属(*Anopheles*)種など)、およびハエ(ヘマトビア属(*Haematobia*)種、イエバエ属(*Musca*)種、ストモキシス属(*Stomoxys*)種、ヒフバエ属(*Dermatobia*)種、コクリオミイア属(*Cochliomyia*)種など)が挙げられる。外部寄生生物に対する治療のさらに別の実施形態では、外部寄生生物がノミおよび/またはマダニである。

10

20

【0127】

外部寄生生物の追加の例としては、これらに限定されないが、マダニ、ウシマダニ属、特にオウシマダニ(*microplus*) (ウシマダニ)種、デコロラタス(*decoloratus*)種およびアニュラタス(*annulatus*)種のマダニ; ハエ幼虫症、例えばヒトヒフバエ(*Dermatobia hominis*) (ベルンインブラジル(*Berne in Brazil*)として公知)およびコクリオミイア・ホミニボラックス(*Cochliomyia hominivorax*) (キンバエ); ヒツジハエ幼虫症、例えばルシリア・セリカタ(*Lucilia sericata*)、ルシリア・クプリナ(*Lucilia cuprina*) (オーストラリア、ニュージーランドおよび南アフリカでクロバエ蠅蛆症として公知)を含む。固有のハエとしては、その成虫が寄生生物となるハエ、例えばノサシバエ(*Haematobia irritans*) (ノサシバエ); シラミ、例えばウシホソジラミ(*Linognathus vitulorum*)など; およびダニ、例えばヒゼンダニ(*Sarcoptes scabiei*)およびヒツジキュウセンダニ(*Psoroptes ovis*)が挙げられる。上記リストは網羅的ではなく、他の外部寄生生物は動物およびヒトに有害であることが当技術分野で周知である。これらには、例えば移動性双翅目幼虫が含まれる。

30

【0128】

本発明の別の実施形態では、本発明の化合物および組成物が、チャバネゴキブリ(*Blattella germanica*)、ニセアメリカタバコガ(*Heliothis virescens*)、コロラドハムシ(*Leptinotarsa decemlineata*)、トビイロシワアリ(*Tetramorium caespitum*)およびこれらの組み合わせからなる群から選択される昆虫などの有害生物を防除するのに適している。

40

植物性寄生線虫には、例えば、アングイナ属(*Anguina*)種、アフエレンコイデス属(*Aphelenchoides*)属、ベロノアイムス属(*Belonoaimus*)種、ブルサフェレンクス属(*Bursaphelenchus*)種、ディチレンクス・ディプサシ(*Ditylenchus dipsaci*)、グロボデラ属(*Globod*

50

era)種、ヘリオコチレンカス属 (*Heliocotylenchus*)種、ヘテロデラ属 (*Heterodera*)種、ロンギドラス属 (*Longidorus*)種、メロイドジン属 (*Meloidogyne*)種、プラティレンクス属 (*Pratylenchus*)種、ラドフォラス・シミリス (*Radopholus similis*)、ロチレンクス属 (*Rotylenchus*)種、トリコドルス属 (*Trichodorus*)種、ティレンコリンクス (*Tylenchorhynchus*)種、ティレンクルス属 (*Tylenchulus*)種、ミカンネセンチュウ (*Tylenchulus semipenetrans*)、キシフィネマ属 (*Xiphinema*)種が含まれる。

【0129】

さらに、他の殺有害生物剤を組成物に添加してまたはしないで、本発明を、これらに限定されないが、以下の有害生物を含む他の有害生物を処理するために使用することもできる：

- (1) 等脚目 (*Isopoda*) のもの、例えばオニスクス・アセルス (*Oniscus asellus*)、アルマジリジウム・ブルガレ (*Armadillidium vulgare*) およびポルセリオ・スカベル (*Porcellio scaber*)；
- (2) 倍脚綱 (*Diplopoda*) の目のもの、例えばブラニウルス・グツラツス (*Blaniulus guttulatus*)；
- (3) 唇脚綱 (*Chilopoda*) の目のもの、例えばゲオフィルス・カルポファグス (*Geophilus carpophagus*) およびスクチゲラ属 (*Scutigera*)種；
- (4) 結合綱 (*Symphyla*) の目のもの、例えばスクチゲレラ・イマクラタ (*Scutigereella immaculata*)；
- (5) シミ目 (*Thysanura*) のもの、例えばセイヨウシミ (*Lepisma saccharina*)；
- (6) トビムシ目 (*Collembola*) のもの、例えばオニキウルス・アルマトゥス (*Onychiurus armatus*)；
- (7) ゴキブリ目 (*Blattaria*) のもの、例えばトウヨウゴキブリ (*Blattella orientalis*)、ワモンゴキブリ (*Periplaneta americana*)、マデラゴキブリ (*Leucophaea maderae*) およびチャバネゴキブリ；
- (8) ハチ目 (*Hymenoptera*) のもの、例えばジブリオン属 (*Diprion*)種、ホプロカンパ属 (*Hoplocampa*)種、ケアリ属 (*Lasius*)種、イエヒメアリ (*Monomorium pharaonis*) およびスズメバチ属 (*Vespa*)種；
- (9) ノミ目 (*Siphonaptera*) のもの、例えばケオピスネズミノミ (*Xenopsylla cheopis*) およびナガノミ属 (*Ceratophyllus*)種；
- (10) シラミ亜目 (*Anoplura*) (シラミ目 (*Phthiraptera*)) のもの、例えばダマリニア属種、ブタジラミ属種、ケモノホソジラミ属種、シラミ属 (*Pediculus*)種、ケモノハジラミ属種；

【0130】

- (11) クモ綱 (*Arachnida*) のもの、例えばアカルス・シロ (*Acarus siro*)、アセリア・シェルドニ (*Aceria sheldoni*)、アクロプス属 (*Aculops*)種、アクルス属 (*Aculus*)種、キララマダニ属種、アルガス属 (*Argas*)種、ウシマダニ属種、ブレビバルプス属 (*Brevipalpus*)種、クローパーピラハダニ (*Bryobia praetiosa*)、ショクヒヒゼンダニ属種、ワクモ (*Dermanyssus gallinae*)、エオテトラニクス属 (*Eotetranychus*)種、エピトリメルス・ピリ (*Epitrimerus pyri*)、ユーテトラニクス属 (*Eutetranychus*)種、エリオフィエス属 (*Eriophyes*)種、ヘミタルソネムス属 (*Hemitarsonemus*)種、イボマ

10

20

30

40

50

ダニ属種、マダニ属種、クロゴケグモ (*Latrodectus mactans*)、メタテトラニクス属 (*Metatetranychus*) 種、オリゴニクス属 (*Oligonychus*) 種、ヒメダニ属 (*Ornithodoros*) 種、パノニクス属 (*Panonychus*) 種、ミカンサビダニ (*Phyllocoptruta oleivora*)、チャノホコリダニ (*Polyphagotarsonemus latus*)、キウセンヒゼンダニ属種、コイタマダニ属種、ネダニ属 (*Rhizoglyphus*) 種、サルコプテス属種、スコルピオ・マウルス (*Scorpio maurus*)、ステノタルソネムス属 (*Stenotarsonemus*) 種、タルソネムス属 (*Tarsonemus*) 種、テトラニクス属 (*Tetranychus*) 種、ヴァサテス・リコペルシキ (*Vasates lycopersici*) ;

10

(12) 双殻類 (*Bivalva*) の綱のもの、例えばカワホトトギスガイ属 (*Dreissena*) 種 ;

【0131】

(13) 鞘翅目 (*Coleoptera*) のもの、例えばインゲンマメゾウムシ (*Acanthoscelides obtectus*)、コイチャコガネ属 (*Adoretus*) 種、アゲラスチカ・アルニ (*Agelastica alni*)、アグリオテス属 (*Agriontes*) 種、アンフィマロン・ソルスチチアリス (*Amphimallon solstitialis*)、アノビウム・ブクタツム (*Anobium punctatum*)、アノプロホラ属 (*Anoplophora*) 種、アントノムス属 (*Anthonomus*) 種、アントレヌス属 (*Anthrenus*) 種、アポゴニア属 (*Apogonia*) 種、アトマリア属 (*Atomaria*) 種、ヒメカツオブシムシ属 (*Attagenus*) 種、ブルキジウス・オブテクツス (*Bruchidius obtectus*)、ブルクス属 (*Bruchus*) 種、セウトリンクス属 (*Ceuthorrhynchus*) 種、クレオヌス・メンジクス (*Cleonus mendicus*)、コノデルス属 (*Conoderus*) 種、コスモポリテス属 (*Cosmopolites*) 種、コステリトラ・ゼアランジカ (*Costelytra zealandica*)、クルクリオ属 (*Curculio*) 種、ヤナギシリジロゾウムシ (*Cryptorhynchus lapathi*)、デルメステス属 (*Dermestes*) 種、ジアプロチカ属 (*Diabrotica*) 種、エピラクナ属 (*Epilachna*) 種、ファウスティヌス・クバエ (*Faustinus cubae*)、ギビウム・シロイデス (*Gibbium psylloides*)、ヘテロニクス・アラター (*Heteronychus arator*)、ヒラモルファ・エレガンズ (*Hylamorpha elegans*)、ヒロトルペス・バジュラス (*Hylotrupes bajulus*)、ヒペラ・ポスティカ (*Hypera postica*)、ヒポテネムス属 (*Hypothenemus*) 種、ラクノステルナ・コンサンガイネア (*Lachnosterna consanguinea*)、コロラドハムシ、イネミズゾウムシ (*Lissorhoptrus oryzophilus*)、リクス属 (*Lixus*) 種、リクタス属 (*Lycetus*) 種、メリゲテス・アエネウス (*Meligethes aeneus*)、メロロンタ・メロロンタ (*Melolontha melolontha*)、ミグドルス属 (*Migdolus*) 種、モノカムス属 (*Monochamus*) 種、ナウパクツス・キサントグラフス (*Naupactus xanthographus*)、ニブツス・ホロレウクス (*Niptus hololeucus*)、オリクテス・リノセロス (*Oryctes rhinoceros*)、オリザエフィルス・スリナメンシス (*Oryzaephilus surinamensis*)、オチオリンクス・スルカツス (*Otiorrhynchus sulcatus*)、オキシセトニア・ジュクンダ (*Oxycetonia jucunda*)、ファエドン・コクレアリアエ (*Phaedon cochleariae*)、フィロファガ属 (*Phyllophaga*) 種、マメコガネ (*Popillia japonica*)、プレムノトリペス属 (*Premnotrypes*) 種、プシリオデス・クリソセファラ (*Psylliodes chrysocephala*)、プチヌス属 (*Ptinus*) 種、リゾビウス・ベントラリス (*Rhizobius ventralis*)、コナナガシ

20

30

40

50

ンクイ (*Rhizopertha dominica*)、シトフィルス属 (*Sitophilus*) 種、スフェノフォルス属 (*Sphenophorus*) 種、ステルネクス属 (*Sternechus*) 種、シンフィレテス属 (*Symphyletes*) 種、テネブリオ・モリトル (*Tenebrio molitor*)、トリボリウム属 (*Tribolium*) 種、トロゴデルマ属 (*Trogoderma*) 種、チキウス属 (*Tychius*) 種、キシロトレクス属 (*Xylotrechus*) 種、ザブルス属 (*Zabrus*) 種；

【0132】

(14) 双翅目 (*Diptera*) のもの、例えばヤブカ属種、ハマダラカ属種、ビビオ・ホルツラヌス (*Bibio hortulanus*)、カリホラ・エリトロセファラ (*Calliphora erythrocephala*)、セラチチス・カピタタ (*Ceratitis capitata*)、クリソミア属 (*Chrysomyia*) 種、コクリオミヤ属種、コルジロピア・アントロポファガ (*Cordylobia anthropophaga*)、イエカ属種、クテレブラ属 (*Cuterebra*) 種、オリーブミバエ (*Dacus oleae*)、ヒトヒフバエ、ショウジョウバエ属 (*Drosophila*) 種、ヒメイエバエ属 (*Fannia*) 種、ガストロフィルス属 (*Gastrophilus*) 種、ヒレミア属 (*Hylemyia*) 種、ヒポボスカ属 (*Hypobosca*) 種、ヒポデルマ属種、リリオミザ属 (*Liriomyza*) 種、ルシリア属 (*Lucilia*) 種、ムスカ属種、ネザラ属 (*Nezara*) 種、オエストルス属 (*Oestrus*) 種、オシネラ・フリト (*Oscinella frit*)、ペゴミア・ヒオシアミ (*Pegomyia hyoscyami*)、フォルビア属 (*Phorbia*) 種、ストモキシス属種、タバヌス属 (*Tabanus*) 種、タニア属 (*Tannia*) 種、チブラ・パルドサ (*Tipula paludosa*)、ヴォールファールトニクバエ属 (*Wohlfahrtia*) 種；

(15) 腹足綱 (*Gastropoda*) のもの、例えばアリオン属 (*Arion*) 種、ビオンファラリア属 (*Biomphalaria*) 種、プリナス属 (*Bulinus*) 種、デロセラス属 (*Deroceras*) 種、ガルバ属 (*Galba*) 種、リムナエア属 (*Lymnaea*) 種、オンコメラニア属 (*Oncomelania*) 種、スシネア属 (*Succinea*) 種；

【0133】

(16) 蠕虫類の綱のもの、例えばズビニ鉤虫 (*Ancylostoma duodenale*)、セイロン鉤虫 (*Ancylostoma ceylanicum*)、ブラジル鉤虫 (*Ancylostoma braziliensis*)、鉤虫属種、回虫 (*Ascaris lubricoides*)、回虫属種、マレー系状虫 (*Brugia malayi*)、ブルギア・チモリ (*Brugia timori*)、ブノストムム属種、カベルチア属種、クロノルキス属 (*Clonorchis*) 種、クーペリア属種、ジクロコエリウム属 (*Dicrocoelium*) 種、ディクチオカウルス・フィラリア (*Dictyocaulus filaria*)、広節裂頭条虫 (*Diphyllobothrium latum*)、メジナ虫 (*Dracunculus medinensis*)、単包条虫 (*Echinococcus granulosus*)、多包条虫 (*Echinococcus multilocularis*)、蟯虫 (*Enterobius vermicularis*)、ファシオラ属 (*Faciola*) 種、ヘモンクス属種、ヘテラキス属 (*Heterakis*) 種、小型条虫 (*Hymenolepis nana*)、ヒオストロングルス属 (*Hyostrogylus*) 種、ロア系状虫 (*Loa Loa*)、ネマトジルス属種、腸結節虫属種、肝吸虫属 (*Opisthorchis*) 種、回旋系状虫 (*Onchocerca volvulus*)、オステルタギア属種、肺吸虫属 (*Paragonimus*) 種、住血吸虫属種、ストロングロイデス・フエレボルニ (*Strongyloides fuelleborni*)、ストロングロイデス・ステルコラリス (*Strongyloides stercoralis*)、ストロングロイデス属種、無鉤条虫 (*Taenia saginata*)、有鉤条虫 (*Taenia solium*)、旋毛虫 (*Trichinella spiralis*)、トリキネラ・ナティバ (*Tr*

10

20

30

40

50

ichinella nativa)、トリキネラ・ブリーヴィ (*Trichinella britovi*)、トリキネラ・ネルソン (*Trichinella nelsoni*)、トリキネラ・シュードプシラリス (*Trichinella pseudopsiralis*)、トリコストロングルス属 (*Trichostrongylus*) 種、鞭虫 (*Trichuris trichuria*)、バンクロフト系状虫 (*Wuchereria bancrofti*) ;

【0134】

(17) 異翅亜目 (*Heteroptera*) のもの、例えばアナサ・トリスティス (*Anasa tristis*)、アンテスチオプシス属 (*Antestiopsis*) 種、ブリスス属 (*Blissus*) 種、カロコリス属 (*Calocoris*) 種、カンピロンマ・リビダ (*Campylomma livida*)、カベレリウス属 (*Cavelerius*) 種、シメックス属 (*Cimex*) 種、クレオンチアデス・ジルツス (*Creontiades dilutus*)、ダシヌス・ピペリス (*Dasynus piperis*)、ジケロプス・フルカツス (*Dichelops furcatus*)、ジコノコリス・ヘウエチ (*Diconocoris hewetti*)、ジスデルクス属 (*Dysdercus*) 種、ユースキスツス属 (*Euschistus*) 種、ユーリガスター属 (*Eurygaster*) 種、ヘリオペルティス属 (*Heliopeletis*) 種、ホルキアス・ノビレルス (*Horchias nobiellus*)、レプトコリス属 (*Leptocoris*) 種、レプトグロスス・フィロプス (*Leptoglossus phyllopus*)、リグス属 (*Lygus*) 種、マクロペス・エクスカバツス (*Macropes excavatus*)、メクラカメムシ科 (*Miridae*)、ネザラ属種、オエバルス属 (*Oebalus*) 種、カメムシ科 (*Pentatomidae*)、ピエスマ・クアドラタ (*Piesma quadrata*)、ピエゾドルス属 (*Piezodorus*) 種、プサルス・セリアツス (*Psallus seriatus*)、シューダシスタ・ペルセア (*Pseudacysta perseae*)、ロドニウス属 (*Rhodonius*) 種、サールベルゲラ・シングラリス (*Sahlbergella singularis*)、スコチノフォラ属 (*Scotinophora*) 種、ステファニティス・ナシ (*Stephanitis nashi*)、チブラカ属 (*Tibraca*) 種、トリアトマ属 (*Triatoma*) 種 ;

【0135】

(18) 同翅亜目 (*Homoptera*) のもの、例えばアシルトシボン属 (*Acyrtosipon*) 種、アエネオラミア属 (*Aeneolamia*) 種、アゴノセナ属 (*Agonosceana*) 種、アレウロデス属 (*Aleurodes*) 種、アレウロロブス・バロデンシス (*Aleurolobus barodensis*)、アレウロトリキス属 (*Aleurothrixus*) 種、アムラスカ属 (*Amrasca*) 種、アヌラフィス・カルズイ (*Anuraphis cardui*)、アオニジエラ属 (*Aonidieilla*) 種、アフアノスティグマ・ピリ (*Aphanostigma piri*)、アフィス属 (*Aphis*) 種、アルボリディア・アピカリス (*Arboridia apicalis*)、アスピディエラ属 (*Aspidiella*) 種、アスピディオトゥス属 (*Aspidiotus*) 種、アタヌス属 (*Atanus*) 種、ジャガイモヒゲナガアブラムシ (*Aulacorthum solani*)、ベミシア属 (*Bemisia*) 種、ムギワラギクオマルアブラムシ (*Brachycaudus helichrysi*)、ブラキコルス属 (*Brachycolus*) 種、ダイコンアブラムシ (*Brevicoryne brassicae*)、カリジボナ・マルギナタ (*Calligypona marginata*)、カルネオセファラ・フルギダ (*Carneocephala fulgida*)、セラトバクナ・ラニゲラ (*Ceratovacuna lanigera*)、アワフキムシ科 (*Cercopidae*)、セロプラステス属 (*Ceroplastes*) 種、イチゴケナガアブラムシ (*Chaetosiphon fragaefolii*)、キオナスピシス・テガレンシス (*Chionaspis tegalensis*)、クロリタ・オヌキイ (*Chlorita onukii*)、クロマフィス・ジュグランディ

10

20

30

40

50

コラ (*Chromaphis juglandicola*)、クリソムファルス・フィクス (*Chrysomphalus ficus*)、シカルデュリナ・ムビラ (*Cicadulina mbila*)、コッコミチルス・ハリイ (*Coccoomytilus halli*)、コックス属 (*Coccus*) 種、クリプトミズス・リビス (*Cryptomyzus ribis*)、ダルブルス属 (*Dalbulus*) 種、ジアレウロデス属 (*Dialeurodes*) 種、ジアホリナ属 (*Diaphorina*) 種、ジアスピス属 (*Diaspis*) 種、ドラリス属 (*Doralis*) 種、ドロシカ属 (*Drosicha*) 種、ジサフィス属 (*Dysaphis*) 種、ジスミコクス属 (*Dysmicoccus*) 種、エンポアスカ属 (*Empoasca*) 種、エリオソマ属 (*Eriosoma*) 種、エリスロネウラ属 (*Erythroneura*) 種、エウセリス・ビロバツス (*Euscelis bilobatus*)、ゲオコッカス・コフェアエ (*Geococcus coffeae*)、ホマロディスカ・コアグラータ (*Homalodisca coagulata*)、ヒアロプテルス・アルンディニス (*Hyalopterus arundinis*)、イセリア属 (*Icerya*) 種、イディオケルス属 (*Idiocerus*) 種、イディオスコプス属 (*Idioscopus*) 種、ラオデルファクス・ストリアテルス (*Laodelphax striatellus*)、レカニウム属 (*Lecanium*) 種、レピドサフェス属 (*Lepidosaphes*) 種、リバフィス・エリシミ (*Lipaphis erysimi*)、マクロシフム属 (*Macrosiphum*) 種、マハナルバ・フィムブリオラタ (*Mahanarva fimbriolata*)、メラナフィス・サッカリ (*Melanaphis sacchari*)、メトカルフィエラ属 (*Metcalfiella*) 種、メトポロフィウム・ジロズム (*Metopolophium dirhodum*)、モネリア・コスタリス (*Monellia costalis*)、モネリオプシス・ペカニス (*Monelliopsis pecanisi*)、ミズス属 (*Myzus*) 種、ナソノビア・リビスニグリ (*Nasonovia ribisnigri*)、ネホテティクス属 (*Nephotettix*) 種、トビイロウンカ (*Nilaparvata lugens*)、オンコメトピア属 (*Oncometopia*) 種、オルテジア・プラエロンガ (*Orthezia praelonga*)、ヤマモモコナジラミ (*Parabemisia myricae*)、パラトリオザ属 (*Paratrioza*) 種、パルラトリア属 (*Parlatoria*) 種、ペンフィグス属 (*Pemphigus*) 種、トウモロコシウンカ (*Peregrinus maidis*)、フェナコックス属 (*Phenacoccus*) 種、フロエオミズス・パセリニイ (*Phloeomyzus passerinii*)、ホロドン・フムリ (*Phorodon humuli*)、フィロキセラ属 (*Phylloxera*) 種、ハランナガカイガラムシ (*Pinnaspis aspidistrae*)、プラノコッカス属 (*Planococcus*) 種、ナシガタカタカイガラムシ (*Protopulvinaria pyriiformis*)、クワシロカイガラムシ (*Pseudaulacaspis pentagona*)、シュードコッカス属 (*Pseudococcus*) 種、プシラ属 (*Psylla*) 種、プテロマルス属 (*Pteromalus*) 種、ピリラ属 (*Pyrilla*) 種、クアドラスピジオツス属 (*Quadraspidiotus*) 種、クエサダ・ギガス (*Quesada gigas*)、ラストロコックス属 (*Rastrococcus*) 種、ロパロシフム属 (*Rhopalosiphum*) 種、サイセチア属 (*Saissetia*) 種、スカフォイデス・チタヌ (*Scaphoides titanus*)、シザフィス・グラミンム (*Schizaphis graminum*)、セレナスピズス・アルチクラツス (*Selenaspis articulatus*)、ソガタ属 (*Sogata*) 種、ソガテラ・フルシフェラ (*Sogatella furcifera*)、ソガトデス属 (*Sogatodes*) 種、スチクトセファラ・フェスチナ (*Stictocephala festina*)、テナラファラ・マラエンシス (*Tenalaphara malayensis*)、チノカリス・カリアエフォリアエ (*Tinocallis caryaefoliae*)、トマスピス属 (*Tomaspis*) 種、トキシソプテラ属 (*Toxoptera*) 種、オンシツコナジラミ (*Trialeurodes vaporariorum*)

、トリオザ属 (*Triozas*) 種、チフロシバ属 (*Typhlocyba*) 種、ウナスピス属 (*Unaspis*) 種、ビテウス・ビチホリイ (*Viteus vitifolii*) ;

【0136】

(19) 等翅目 (*Isoptera*) のもの、例えばヤマトシロアリ属 (*Reticulitermes*) 種、オドントテルメス属 (*Odontotermes*) 種 ;

(20) 鱗翅目 (*Lepidoptera*) のもの、例えばオオケンモン (*Acronicta major*)、ナカジロシタバ (*Aedia leucomelas*)、アグロチス属 (*Agrotis*) 種、アラバマ・アルギラセア (*Alabama argillacea*)、アンチカルシア属 (*Anticarsia*) 種、ヨトウガ (*Barathra brassicae*)、ブクラトリクス・ツルベリエラ (*Bucculatrix thurberiella*)、ブパルス・ピニアリウス (*Bupalus pinarius*)、カコエキア・ポダナ (*Cacoecia podana*)、カプア・レチクラナ (*Capua reticulana*)、カルポカプサ・ポモネラ (*Carpocapsa pomonella*)、ケイマトピア・ブルマータ (*Cheimatobia brumata*)、チロ属 (*Chilo*) 種、トウヒノシントメハマキ (*Choristoneura fumiferana*)、ブドウホソハマキ (*Clyisia ambiguella*)、クナファロセルス属 (*Cnaphalocerus*) 種、ミスジアオリンガ (*Earias insulana*)、スジコナマダラメイガ (*Ephestiekuehniella*)、ユープロクチス・クリソロエア (*Euproctis chrysorrhoea*)、ユーキソア属 (*Euxoa*) 種、フェルチア属 (*Feltia*) 種、ハチノスツツリガ (*Galleria mellonella*)、ヘリコベルパ属 (*Helicoverpa*) 種、ヘリオティス属 (*Heliothis*) 種、ホフマノフィラ・シュードスプレテラ (*Hofmannophila pseudospretella*)、ホモナ・マグナニマ (*Homona magnanima*)、ヒポノメウタ・パデラ (*Hyponomeuta padella*)、ラフィグマ属 (*Laphygma*) 種、リソコレティス・ブランカルデラ (*Lithocolletis blancardella*)、リトファン・アンテナータ (*Lithophane antennata*)、ロクサグロティス・アルビコスタ (*Loxagrotis albicosta*)、リマントリア属 (*Lymantria*) 種、オビカレハ (*Malacosoma neustria*)、ヨトウガ (*Mamestra brassicae*)、モシスレパンダ (*Mocis repanda*)、アワヨトウ (*Mythimna separata*)、オリア属 (*Oria*) 種、イネクビボソハムシ (*Oulema oryzae*)、マツキリガ (*Panolis flammea*)、ワタアカミムシガ (*Pectinophora gossypiella*)、ミカンハモグリガ (*Phyllocnistis citrella*)、ピエリス属 (*Pieris*) 種、コナガ (*Plutella xylostella*)、プロデニア属 (*Prodenia*) 種、シュードレチア属 (*Pseudalletia*) 種、シュードブルシア・インクルデンス (*Pseudoplusia includens*)、ピラウスタ・ヌビラリス (*Pyrausta nubilalis*)、スポドプテラ属 (*Spodoptera*) 種、テルメシア・ゲンマタリス (*Thermesia gemmatalis*)、チネア・ペリオネラ (*Tinea pellionella*)、チネオラ・ビセリエラ (*Tineola bisselliella*)、トルトリクス・ピリダナ (*Tortrix viridana*)、トリコブルシア属 (*Trichoplusia*) 種 ;

【0137】

(21) 直翅目 (*Orthoptera*) のもの、例えばヨーロッパイエコオロギ (*Achetadomesticus*)、トウヨウゴキブリ、チャバネゴキブリ、ケラ属 (*Grylotalpa*) 種、マデラゴキブリ、トノサマバッタ属 (*Locusta*) 種、メラノプルス属 (*Melanoplus*) 種、ワモンゴキブリ、サバクトビバッタ (*Schistocerca gregaria*) ;

10

20

30

40

50

(22) アザミウマ目 (Thysanoptera) のもの、例えばバリオトリプス・ピフォルミス (Baliothrips biformis)、エネオトリプス・フラベンス (Enneothrips flavens)、フランクリエツラ属 (Frankliniella) 種、ヘリオトリプス属 (Heliothrips) 種、ヘルシノトリプス・フェモラリス (Hercinothrips femoralis)、カコトリプス属 (Kakothrips) 種、リビホロトリプス・クルエンタツス (Rhipiphorothrips cruentatus)、シルトトリプス属 (Scirtothrips) 種、タエニオトリプス・カルダモニ (Taeniothrips cardamoni)、トリプス属 (Thrips) 種；

(23) 原生動物綱 (Protozoa) のもの、例えばエイメリア属 (Eimeria) 種。

10

本発明の各態様では、本発明の化合物および組成物を単一有害生物またはその組み合わせに対して施用することができる。

【0138】

III. 他の活性剤との混合物

別の実施形態では、式 (I) の環状デブシペプチドを含む組成物が、他の獣医学的治療薬も含み得る。本発明の組成物に含まれ得る獣医学的製剤は当技術分野で周知であり (例えば、Plumb ' Veterinary Drug Handbook, 5th Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) または The Merck Veterinary Manual, 9th Edition, (January 2005) 参照)、これらに限定されないが、アカルボース、マレイン酸アセプロマジン、アセトアミノフェン、アセタゾラミド、アセタゾラミドナトリウム、酢酸、アセトヒドロキサム酸、アセチルシステイン、アシトレチン、アシクロビル、アルベンダゾール、アルブテロール硫酸塩、アルフェンタニル、アロプリノール、アルプラゾラム、アルトレノゲスト、アマンタジン、アミカシン硫酸塩、アミノカブロン酸、アミノペンタミド硫酸水素塩、アミノフィリン/テオフィリン、アミオダロン、アミトリプチリン、アムロジピンベシル酸塩、塩化アンモニウム、モリブデン酸アンモニウム、アモキシシリン、クラブラン酸カリウム、アムホテリシン B デオキシコール酸塩、アムホテリシン B 脂質製剤、アンピシリン、アンプロリウム制酸薬 (経口)、アンチベニン、アポモルヒネ (apomorphine)、アブラマイシン硫酸塩、アスコルビン酸、アスパラギナーゼ、アスピリン (aspirin)、アテノロール、アチパメゾール、ベシル酸アトラクリウム、アトロピン硫酸塩、オーラノフィン、オーロチオグルコース、アザペロン、アザチオプリン、アジスロマイシン、バクロフェン、バルピツレート、ベナゼプリル、ベタメタゾン、ベタネコール塩化物、ピサコジル、次サリチル酸ビスマス、プレオマイシン硫酸塩、ウンデシレン酸ボルデノン、臭化物、プロモクリブチンメシル酸塩、ブデノシド、ブプレノルフィン、ブスピロン、ブスルファン、ブトルファノール酒石酸塩、カベルゴリン、カルシトニンサケ、カルシトロール、カルシウム塩、カプトプリル、カルベニシリンインダニルナトリウム、カルビマゾール、カルボプラチン、カルニチン、カルプロフェン、カルベジロール、セファドロキシル、セファゾリンナトリウム、セフィキシム、クロルスロン、セフォペラゾンナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォテタン二ナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフポドキシムプロキセチル、セフタジジム、セフチオフルナトリウム、セフチオフル、セフトリアキソンナトリウム (ceftiaxone sodium)、セファレキシン、セファロスポリン、セファピリン、木炭 (活性)、クロラムブシル、クロラムフェニコール、クロルジアゼボキシド、クロルジアゼボキシド + / - 臭化クリジニウム、クロロチアジド、クロルフェニラミンマレイン酸塩、クロルプロマジン、クロルプロパミド、クロルテトラサイクリン、絨毛性性腺刺激ホルモン (HCG)、クロム、シメチジン、シプロフロキサシン、シサプリド、シスプラチン、クエン酸塩、クラリスロマイシン、クレマスチンフマル酸塩、クレンブテロール、クリンダマイシン、クロファジミン、クロミブラミン、クロナゼパム (clonazepam)、クロニジン、クロプロステノールナトリウム、クロラゼブ酸二カリウム、クロルスロン、クロキサシリン、リン酸コデイン、コルヒチン、コルチコトロピン (ACTH)、コシントロピン、シクロホスフ

20

30

40

50

アミド、シクロスポリン、シプロヘプタジン、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイ
 シン/アクチノマイシンD、ダルテパリンナトリウム、ダナゾール、ダントロレンナトリ
 ウム、ダブソン、デコキネート、デフェロキサミンメシル酸塩、デラコキシブ、酢酸デス
 ロレリン、酢酸デスマプレシン、デスオキシコルチコステロンピバル酸エステル、デトミ
 ジン、デキサメタゾン、デクスパンテノール、デクスラゾキサソ、デキストラン、ジアゼ
 パム、ジアゾキシド(経口)、ジクロフェナミド、ジクロフェナクナトリウム、ジクロキ
 サシリン、ジエチルカルバマジンクエン酸塩、ジエチルスチルベストロール(DES)、
 ジフロキサシン、ジゴキシン、ジヒドロタキステロール(DHT)、ジルチアゼム、ジメ
 ンヒドリナート、ジメルカプロール/BAL、ジメチルスルホキシド、ジノプロストトロ
 メタミン、ジフェニルヒドラミン、ジソピラミドリル酸塩、ドブタミン、ドクサート/D
 SS、メシル酸ドラセトロン、ドンペリドン、ドーパミン、ドラメクチン、ドキサブラム
 、ドキセピン、ドキソルピシン、ドキシサイクリン、エデト酸カルシウム二ナトリウム、
 カルシウムEDTA、塩化エドロホニウム、エナラプリル/エナラプリラート、エノキサ
 パリンナトリウム、エンロフロキサシン、硫酸エフェドリン、エピネフリン、エポエチン
 /エリスロポエチン、エプリノメクチン、エブシブランテル、エリスロマイシン、エスモ
 ロール、エストラジオールシピオナート、エタクリン酸/エタクリン酸ナトリウム、エタ
 ノール(アルコール)、エチドロン酸ナトリウム、エトドラク、エトミデート、安楽死剤
 w/ペントバルビタール、ファモチジン、脂肪酸(必須/)、フェルバメート、フェン
 タニル、硫酸第一鉄、フィルグラスチム、フィナスチリド、フィプロニル、フロルフェニ
 コール、フルコナゾール、フルシトシン、酢酸フルドロコルチゾン、フルマゼニル、フル
 メタゾン、フルニキシメグルミン、フルオロウラシル(5-FU)、フルオキセチン、
 プロピオン酸フルチカゾン、マレイン酸フルボキサミン、ホメビゾール(4-MP)、フ
 ラゾリドン、フロセמיד、ガパベンチン、ゲムシタピン、ゲンタマイシン硫酸塩、グリメ
 ピリド、グリピジド、グルカゴン、グルココルチコイド剤、グルコサミン/コンドロイチ
 ン硫酸、グルタミン、グリブリド、グリセリン(経口)、グリコピロレート、ゴナドレリ
 ン、グリセオフルビン、グアイフェネシン、ハロタン、ヘモグロビングルタマー-200
 (OXYGLOBIN(登録商標))、ヘパリン、ヘタスターチ、ヒアルロン酸ナトリウ
 ム、ヒドラザリン、ヒドロクロロチアジド、酒石酸水素ヒドロコドン、ヒドロコルチゾン
 、ヒドロモルフォン、ヒドロキシ尿素、ヒドロキシジン、イホスファミド、イミダクロー
 リド、ジプロピオン酸イミドカルブ、イミペネム-シラスタチンナトリウム、イミプラミ
 ン、乳酸イナムリノン、インスリン、インターフェロン-2a(ヒト組換え体)、ヨウ
 化物(ナトリウム/カリウム)、トコン(シロップ)、イボダートナトリウム、鉄デキス
 トラン、イソフルラン、イソプロテレノール、イソトレチノイン、イソクスブリン、イト
 ラコナゾール、イベルメクチン、カオリン/ペクチン、ケタミン、ケトコナゾール、ケト
 プロフェン、ケトロラクトロメタミン、ラクツロース、リュープロリド、レバミソール、
 レベチラセタム、レボチロキシナトリウム、リドカイン、リンコマイシン、リオチロニ
 ンナトリウム、リシノプリル、ロムスチン(CCNu)、ルフェヌロン、リジン、マグネ
 シウム、マンニトール、マルボフロキサシン、メクロレタミン、メクリジン、メクロフェ
 ナム酸、メデトミジン、中鎖トリグリセリド、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、
 酢酸メゲストロール、メラルソミン、メラトニン、メロキシカム(meloxicam)
 、メルファラン、メペリジン、メルカプトプリン、メロペネム、メトホルミン、メタドン
 、メタゾラミド、マンデル酸/ヒプル酸メテナミン、メチマゾール、メチオニン、メトカ
 ルバモール、メトヘキシタールナトリウム、メトトレキサート、メトキシフルラン、メチ
 レンブルー、メチルフェニデート、メチルプレドニゾロン、メトクロプラミド、メトプロ
 ロール、メトロニダゾール、メキシレチン、ミボレロン(mibolerone)、ミ
 ダゾラムミルベマイシンオキシム、鉱油、ミノサイクリン、ミソプロストール、ミトタン
 、ミトキサントロン、モルヒネ硫酸塩、モキシデクチン、ナロキソン、デカン酸ナンドロ
 ロン(mandrolone decanoate)、ナプロキセン、麻薬(オピエート)アゴニスト鎮痛剤、ネオマイシン硫酸塩、ネオスチグミン、ナイアシンアミド、ニタゾ
 キサニド、ニテンピラム、ニトロフラントイン、ニトログリセリン、ニトロプルシドナト

10

20

30

40

50

リウム、ニザチジン、ノボピオシンナトリウム、ナイスタチン、オクトレオチド酢酸塩、オルサラジンナトリウム、オメプロゾール、オンダンセトロン、オピエート止痢剤、オルビフロキサシン、オキサシリンナトリウム、オキサゼパム、オキシブチニン塩酸塩、オキシモルフォン、オキシテトラサイクリン、オキシトシン、パミドロン酸二ナトリウム、パンクレリパーゼ、パנקロニウム臭化物、パロモマイシン硫酸塩、パロゼチン、ペニシラミン、一般情報ペニシリン、ペニシリンG、ペニシリンVカリウム、ペンタゾシン、ペントバルビタールナトリウム、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントキシフィリン、ペルゴリドメシル酸塩、フェノバルビタール、フェノキシベンザミン、フェニルブタゾン (p h e y l b u t a z o n e)、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、フェニトインナトリウム、フェロモン、非経口ホスフェート、フィトナジオン/ビタミンK-1、ピモベンダン、ピペラジン、ピルリマイシン、ピロキシカム、多硫酸化グリコサミノグリカン、ポナズリル、塩化カリウム、塩化ブラリドキシム、ブラゾシン、ブレドニゾロン/ブレドニゾロン、プリミドン、プロカインアミド、プロカルバジン、プロクロルペラジン、プロパンテリン臭化物、アクネ菌 (P r o p i o n i b a c t e r i u m a c n e s) 注射、プロポフォール、プロプラノロール、プロタミン硫酸塩、プソイドエフェドリン、車前子親水性粘漿薬、ピリドスチグミン臭化物、マレイン酸ピリラミン、ピリメタミン、キナクリン、キニジン、ラニチジン、リファンピン、s-アデノシル-メチオニン (S A M e)、食塩水/塩類下剤、セラメクチン、セレギリン/1-デプレニル、セルトラリン、セベラマー、セボフルラン、シリマリン/オオアザミ、炭酸水素ナトリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、スチボグルコン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ソマトロピン、ソタロール、スペクチノマイシン、スピロノラクトン、スタノゾロール、ストレプトキナーゼ、ストレプトゾシン、サクシマー、塩化スクシニルコリン、スクラルファート、クエン酸スフェンタニル、スルファクロルピリダジンナトリウム、スルファジアジン/トリメトプリム、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、スルファジメトキシニ、スルファジメトキシニ/オルメトプリム、スルファサラジン、タウリン、テボキサリン、テルピナフリン、テルブタリン硫酸塩、テストステロン、テトラサイクリン、チアセトアルサミドナトリウム、チアミン、チオグアニン、チオペンタールナトリウム、チオテパ、甲状腺刺激ホルモン、チアムリン、チカルシリン二ナトリウム塩、チレタミン/ゾラゼパム、チルミコシン (t i l m o c s i n)、チオプロニン、トブラマイシン硫酸塩、トカイニド、トラゾリン、トルフェナム酸 (t e l f e n a m i c a c i d)、トピラマート、トラマドール、トリアムシノロンアセトニド、トリエンチン、トリロスタン、酒石酸トリメブラキシムw/ブレドニゾロン、トリペレナミン、タイロシン、ウルドシオール (u r d o s i o l)、バルプロ酸、バナジウム、バンコマイシン、バソプレシン、ベクロニウム臭化物、ベラパミル、ピンブラスチン硫酸塩、ピンクリスチン硫酸塩、ビタミンE/セレンウム、ワルファリンナトリウム、キシラジン、ヨヒンビン、ザフィルルカスト、ジドブジン (A Z T)、酢酸亜鉛/硫酸亜鉛、ゾニサミドおよびこれらの混合物を含む。

10

20

30

40

50

【0139】

本発明の一実施形態では、フェニルピラゾールなどのアリールピラゾール化合物を本発明の獣医学的組成物に含めることができる。アリールピラゾールは当技術分野で公知であり、本発明の組成物中で式(I)の環状デブシペプチドと組み合わせるのに適している。このようなアリールピラゾール化合物の例としては、これらに限定されないが、米国特許第6,001,384号；同第6,010,710号；同第6,083,519号；同第6,096,329号；同第6,174,540号；同第6,685,954号、同第6,998,131号および同第7,759,381号(その全てが参照により本明細書に組み込まれる)に記載されるものが挙げられる。特に好ましいアリールピラゾール活性剤はフィプロニルである。

【0140】

本発明の別の実施形態では、殺ダニ剤、駆虫剤および/または殺虫剤として作用する1つまたは複数の大環状ラク톤を化合物と組み合わせる本発明の組成物に含めることがで

きる。疑義を避けるために、本明細書で使用される「大環状ラクトン」という用語は、天然に存在するものと合成または半合成の両方のアベルメクチンおよびミルベマイシン化合物を含む。

【0141】

本発明の組成物に使用され得る大環状ラクトンには、これらに限定されないが、天然に産生されるアベルメクチン（例えば、 A_1a 、 A_1b 、 A_2a 、 A_2b 、 B_1a 、 B_1b 、 B_2a および B_2b と呼ばれる成分を含む）およびミルベマイシン化合物、半合成アベルメクチンおよびミルベマイシン、アベルメクチン単糖化合物およびアベルメクチンアグリコン化合物が含まれる。組成物に使用され得る大環状ラクトン化合物の例としては、これらに限定されないが、アバメクチン、ジマデクチン、ドラメクチン、エマメクチン、エブリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、レピメクチン、セラメクチン、ML-1, 694, 554、およびこれらに限定されないが、ミルベメクチン、ミルベマイシンD、ミルベマイシン A_3 、ミルベマイシン A_4 、ミルベマイシンオキシムを含むミルベマイシン、モキシデクチンおよびネマデクチンが挙げられる。前記アベルメクチンおよびミルベマイシンの5-オキソおよび5-オキシム誘導体も含まれる。

10

【0142】

大環状ラクトン化合物は当技術分野で公知であり、商業的にまたは当技術分野で公知の合成技術を通して容易に得ることができる。広く入手可能な技術的および商業的文献が参照される。アベルメクチン、イベルメクチンおよびアバメクチンについては、例えば著作物“ Ivermectin and Abamectin ”, 1989, by M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, published by Springer Verlag. または Albers-Schonberg et al. (1981), “ A vermectins Structure Determination ”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221を参照することができる。ドラメクチンについては、“ Veterinary Parasitology ”, vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15を調べることができる。ミルベマイシンについては、特に、共に参照により本明細書に組み込まれる、Davies H.G. et al., 1986, “ Avermectins and Milbemycins ”, Nat. Prod. Rep., 3, 87-121、Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336、米国特許第4, 134, 973号および欧州特許第0 677 054号を参照することができる。

20

【0143】

アベルメクチンおよびミルベマイシンの構造は、例えば複雑な16員大環状ラクトン環を共有することによって、密接に関連している。天然産物のアベルメクチンは米国特許第4, 310, 519号に開示されており、22, 23-ジヒドロアベルメクチン化合物は米国特許第4, 199, 569号に開示されている。特に、米国特許第4, 468, 390号、同第5, 824, 653号、欧州特許第0 007 812号、英国特許明細書第1 390 336号、欧州特許第0 002 916号およびニュージーランド特許第2 370 86号も参照される。天然に存在するミルベマイシンは、米国特許第3, 950, 360号、ならびに“ The Merck Index ” 12th ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996)に引用される種々の参考文献に記載されている。ラチデクチンは、“ International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) ”, WHO Drug Information, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003)に記載されている。これらのクラスの化合物の半合成誘導体は当技術分野で周知であり、例えば全て参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5, 077, 308号、同第4, 859, 657号、同第4, 963, 582号、同第4, 855, 317号、同第4, 871, 719号、同第4, 874, 749号、同第4, 427, 663号、同第4, 310, 519号、同第4, 199, 569号、同第5, 055, 596号、同第4, 973, 711号、同第4, 978, 677号、同第4, 920, 148号および欧州特許第0 667 054号に記載されている。

30

40

【0144】

一実施形態では、本発明の獣医学的組成物が、有効量の、アバメクチン、ジマデクチン、ドラメクチン、エマメクチン、エブリノメクチン、イベルメクチン、ラチデクチン、レ

50

ピメクチン、セラメクチン、ミルベメクチン、ミルベマイシンD、ミルベマイシンA₃、ミルベマイシンA₄、ミルベマイシンオキシム、モキシデクチンもしくはネマデクチン、またはこれらの組み合わせの少なくとも1つを含む。別の実施形態では、本発明は、有効量の、アバメクチン、エマメクチン、エプリノメクチン、イベルメクチン、ドラメクチンもしくはセラメクチン、またはこれらの組み合わせの少なくとも1つを含む獣医学的組成物を提供する。その上別の実施形態では、本発明の獣医学的組成物が、有効量の、イベルメクチン、ミルベメクチン、ミルベマイシンオキシムもしくはモキシデクチン、またはこれらの組み合わせの少なくとも1つを含む。

本発明の別の実施形態では、式(I)の化合物を、昆虫成長制御剤(IGR)として公知のクラスの殺ダニ剤または殺虫剤と組み合わせる。この群に属する化合物は当業者に周知であり、広範囲の様々な化学物質クラスとなる。これらの化合物は全て、昆虫有害生物の発達または成長を妨害することによって作用する。昆虫成長制御剤は、例えば米国特許第3,748,356号、同第3,818,047号、同第4,225,598号、同第4,798,837号、同第4,751,225号、欧州特許第0179022号または英国特許第2140010号ならびに米国特許第6,096,329号および同第6,685,954号(全て参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。

【0145】

一実施形態では、本発明の組成物が、幼若ホルモンを模倣した、または昆虫の幼若ホルモンのレベルを調節するIGR化合物を含み得る。幼若ホルモン模倣物の例としては、アザジラクチン、ジオフェノラン、フェノキシカルブ、ヒドロブレン、キノブレン、メトブレン、ピリプロキシフェン、テトラヒドロアザジラクチンおよび4-クロロ-2-(2-クロロ-2-メチル-プロピル)-5-(6-ヨード-3-ピリジルメトキシ)ピリダジン-3(2H)-オンが挙げられる。別の実施形態では、本発明の組成物が、式(I)の化合物をメトブレンまたはピリプロキシフェンおよび薬学的に許容される担体と組み合わせる。

別の実施形態では、本発明の組成物が、キチン合成阻害剤であるIGR化合物を含む。キチン合成阻害剤には、クロロフルアズロン、シロマジン、ジフルベンズロン、フルアズロン、フルシクロクスロン、フルフェノクスロン、ヘキサフルモロン、ルフェヌロン、テブフェノジド、テフルベンズロン、トリフルモロン、1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル尿素)、1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-(2-フルオロ-4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)-フェニル尿素)および1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル)フェニル尿素が含まれる。

【0146】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物が、これらに限定されないが、ベンズイミダゾール、イミダゾチアゾール、テトラヒドロピリミジンおよび有機リンクラスの化合物の活性剤を含む1つまたは複数の抗線虫剤を含み得る。いくつかの実施形態では、これらに限定されないが、チアベンダゾール、カンベンダゾール、パルベンダゾール、オキシベンダゾール、メベンダゾール、フルベンダゾール、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾール、アルベンダゾール、シクロベンダゾール、フェバンテル、チオファネートおよびそのo,o-ジメチル類似体を含むベンズイミダゾールを組成物に含めることができる。

他の実施形態では、本発明の組成物が、これらに限定されないが、テトラミゾール、レバミゾールおよびブタミゾールを含むイミダゾチアゾール化合物を含み得る。

その上他の実施形態では、本発明の組成物が、これらに限定されないが、ピランテル、オキサニテルおよびモランテルを含むテトラヒドロピリミジン活性剤を含み得る。

適切な有機リン系活性剤には、これらに限定されないが、クマホス、トリクロルホン、ハロクソン、ナフトロホスおよびジクロルボス、ヘプテノホス、メビンホス、モノクロトホス、TEPPおよびテトラクロルピンホスが含まれる。

【0147】

10

20

30

40

50

他の実施形態では、組成物が、中性化合物としておよび種々の塩形態の抗線虫化合物フェノチアジン、ピペラジン、ジエチルカルバマジン、フェノール、例えばジソフェノール、ヒ素剤、例えばアルセナマイド、エタノールアミン、例えばベフェニウム、テニウムクロシラートおよびメチリジン；塩化ピルビニウム、パモ酸ピルビニウムおよびヨウ化ジチアザニンを含むシアニン色素；ピトスカネート、スラミンナトリウム、フタロフィンを含むイソチオシアネート、ならびにこれらに限定されないが、ハイグロマイシンB、 β -サントニンおよびカイニン酸を含む種々の天然産物を含み得る。

他の実施形態では、本発明の組成物が抗吸虫剤を含み得る。適切な抗吸虫剤には、これらに限定されないが、ミラシル、例えばミラシルDおよびミラサン；ブラジカンテル、クロナゼパムおよびその3-メチル誘導体、オルチプラズ、ルカントン、ヒカントン、オキサムニキン、アモスカネート、ニリダゾール、ニトロキシニル、ヘキサクロロフェン、ピチオノール、ピチオノールスルホキシドおよびメニクロフォランを含む当技術分野で公知の種々のビスフェノール化合物；トリプロムサラン、オキシクロザニド、クリオキサニド、ラフォキサニド、ニトロキシニル、プロチアニド、プロモキサニドおよびクロサンテルを含む種々のサリチルアニリド化合物；トリクラベンダゾール、ジラムフェネチド、クロルスロン、ヘトリンおよびエメチンが含まれる。

これらに限定されないが、種々の塩形態のアレコリン、ブナミジン、ニクロサミド、ニトロスカネート、パロモマイシン、パロモマイシンII、ブラジカンテルおよびエプシランテルを含む抗条虫化合物も、本発明の組成物に有利に使用することができる。

【0148】

さらに他の実施形態では、本発明の組成物が、節足動物寄生生物に対して有効な他の活性剤を含み得る。適切な活性剤には、これらに限定されないが、プロモシクレン、クロルダン、DDT、エンドスルファン、リンダン、メトキシクロル、トキサフェン、プロモホス、プロモホス-エチル、カルボフェノチオン、クロルフェンピンホス、クロルピリホス、クロトキシホス、シチオアート、ジアジノン、ジクロフェンチオン(dichloroenthion)、ジメトエート(diemthoate)、ジオキサチオン、エチオン、ファンファー、フェニトロチオン、フェンチオン、ホスピレート、ヨードフェンホス、マラチオン、ナレド、ホサロン、ホスメット、ホキシム、プロペタンホス、ロンネル、スチロホス、アレスリン、シハロトリン、シベルメトリン、デルタメトリン、フェンバレレート、フルシトリネート、ペルメトリン、フェノトリン、プレトリン、レスメトリン、安息香酸ベンジル、二硫化炭素、クロタミトン、ジフルベンズロン、ジフェニルアミン、ジスルフィラム、チオシアナト酢酸イソボルニル、メトプレン、モノスルフィラム、ピレノニルプトキシド、ロテノン、酢酸トリフェニルスズ、水酸化トリフェニルスズ、ディート、フタル酸ジメチル、ならびに化合物1, 5a, 6, 9, 9a, 9b-ヘキサヒドロ-4a(4H)-ジベンゾフランカルボキシアルデヒド(MGK-11)、2-(2-エチルヘキシル)-3a, 4, 7, 7a-テトラヒドロ-4, 7-メタノ-1H-イソインドール-1, 3(2H)ジオン(MGK-264)、ジプロピル-2, 5-ピリジンジカルボキシレート(MGK-326)および2-(オクチルチオ)エタノール(MGK-874)が含まれる。

【0149】

別の実施形態では、式(I)の化合物を含有する獣医学的組成物に含めることができる抗寄生生物剤が、これらに限定されないが、本化合物以外のデブシペプチドを含む生物活性ペプチドまたはタンパク質であり得る。これらには、PF1022Aまたはその類似体およびエモデブシドが含まれる。これらの化合物は、セクレチン受容体ファミリーに属するシナプス前受容体を刺激することによって神経筋接合部で作用し、寄生生物の麻痺および死をもたらす。デブシペプチドの一実施形態では、デブシペプチドがエモデブシドである(Wilson et al., Parasitology, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86参照)。

【0150】

別の実施形態では、本発明の組成物がネオニコチノイドクラスの殺寄生生物剤の活性剤を含み得る。ネオニコチノイドは、昆虫特異的ニコチン性アセチルコリン受容体に結合し

10

20

30

40

50

、これを阻害する。一実施形態では、本発明の組成物で式(Ⅰ)の化合物と組み合わせることができるネオニコチノイド殺虫剤がイミダクロプリドである。このクラスの薬剤は、例えば米国特許第4,742,060号または欧州特許第0892060号(共に参照により本明細書に組み込まれる)に記載されている。別の実施形態では、本発明の組成物がネオニコチノイドクラスの殺有害生物剤の別の活性剤であるニテンピラムを含み得る。ノミを防除するためのニテンピラムの使用は、全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,750,548号に記載されている。

本発明の一定の他の実施形態では、式(Ⅰ)の環状デブシペプチドを、メタフルミゾンなどのセミカルバゾンと組み合わせることができる。

【0151】

別の実施形態では、本発明の組成物が有利には、上記のイソキサゾリン活性剤に加えてまたはその代わりに、当技術分野で公知の1つまたは複数の他のイソキサゾリン化合物の混合物を含み得る。イソキサゾリン活性剤は、種々の外部寄生生物に対して極めて有効であり、式(Ⅰ)の環状デブシペプチドとの組み合わせは、これらの寄生生物に対する有効性の範囲を拡大するだろう。化合物と組み合わせることができる特に有用なイソキサゾリン活性剤には、アフォキサネル(実質的に純粋な活性エナンチオマーを含む)、サロラネル、フルラネル(実質的に純粋な活性エナンチオマーを含む)およびロチラネルが含まれる。これらの活性剤は、全てが、全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第7,964,204号、米国特許出願公開第2010/0254960号、米国特許出願公開第2011/0159107号、米国特許出願公開第2012/0309620号、米国特許出願公開第2012/0030841号、米国特許出願公開第2010/0069247号、国際公開第2007/125984号、国際公開第2012/086462号、米国特許第8318757号、米国特許第8466115号、米国特許第8618126号、米国特許第8822466号、米国特許第8383659号、米国特許第8853186号、米国特許第9221835号、米国特許出願公開第2011/0144349号、米国特許第8,053,452号;米国特許出願公開第2010/0137612号、米国特許第8410153号、米国特許出願公開第2011/152081号、国際公開第2012/089623号、国際公開第2012/089622号、米国特許第8,119,671号;米国特許第7,947,715号;国際公開第2102/120135号、国際公開第2012/107533号、国際公開第2011/157748号、米国特許出願公開第2011/0245274号、米国特許出願公開第2011/0245239号、米国特許出願公開第2012/0232026号、米国特許出願公開第2012/0077765号、米国特許出願公開第2012/0035122号、米国特許出願公開第2011/0251247号、国際公開第2011/154433号、国際公開第2011/154434号、米国特許出願公開第2012/0238517号、米国特許出願公開第2011/0166193号、国際公開第2011/104088号、国際公開第2011/104087号、国際公開第2011/104089号、米国特許出願公開第2012/015946号、米国特許出願公開第2009/0143410号、国際公開第2007/123855号、米国特許出願公開第2011/0118212号、米国特許第7951828号および米国特許第7662972号、米国特許出願公開第2010/0137372号、米国特許出願公開第2010/0179194号、米国特許出願公開第2011/0086886号、米国特許出願公開第2011/0059988号、米国特許出願公開第2010/0179195号、米国特許出願公開第2015/0126523号、国際公開第2010/003923号、国際公開第2010/003877号、国際公開第2010/072602号、国際公開第2014/134236号、米国特許第7897630号および米国特許第7951828号に記載されている。

【0152】

本発明の別の実施形態では、ノズリスポリン酸およびその誘導体を、本発明の組成物に添加することができる。これらの化合物は、ヒトおよび動物での感染を治療または予防するために使用され、例えば、全てが、全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特

10

20

30

40

50

許第5,399,582号、同第5,962,499号、同第6,221,894号および同第6,399,786号に記載されている。組成物は、上に引用される文献に記載されるものなどの、全ての立体異性体を含む、当技術分野で公知のノズリスポリン酸誘導体の1つまたは複数を含み得る。

【0153】

別の実施形態では、モネパンテル (ZOLVIX) などの化合物のアミノアセトニトリルクラス (AAD) の駆虫性化合物を、本発明の組成物に添加することができる。これらの化合物は、例えば D u c r a y らの米国特許第7,084,280号 (参照により本明細書に組み込まれる) ; Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54 ; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181に記載されている。

本発明の組成物はまた、アリアルオアゾル (aryloazol) - 2 - イルシアノエチルアミノ化合物、例えば参照により本明細書に組み込まれる、S o l l らの米国特許第8,088,801号に記載されるもの、および同様に参照により本明細書に組み込まれる、L e H i r d e F a l l o i s の米国特許第7,964,621号に記載されるこれらの化合物のチオアミド誘導体も含み得る。内部寄生生物に対して全身作用性であるアリアルオアゾル - 2 - イルシアノエチルアミノ活性剤を、本発明の獣医学的組成物に化合物と組み合わせて使用することができる。

【0154】

本発明の組成物はまた、デルカンテルを含む、パラヘルクアミド化合物およびこれらの化合物の誘導体を含み得る (Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61 ; および Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408参照)。パラヘルクアミドファミリーの化合物は、一定の寄生生物に対する活性を有するスピロジオキセピノインドールコアを含む公知のクラスの化合物である (Tet. Lett. 1981, 22, 135 ; J. Antibiotics 1990, 43, 1380 および J. Antibiotics 1991, 44, 492参照)。さらに、構造的に関連するマルクホルチンファミリーの化合物、例えばマルクホルチン A ~ C も公知であり、本発明の組成物と組み合わせることができる (J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 および Tet. Lett. 1981, 22, 1977参照)。パラヘルクアミド誘導体へのさらなる言及は、例えば、全てが、これにより全体が参照により組み込まれる、国際公開第91/09961号、国際公開第92/22555号、国際公開第97/03988号、国際公開第01/076370号、国際公開第09/004432号、および米国特許出願公開第2010/0197624号、米国特許第5,703,078号および米国特許第5,750,695号に見出すことができる。

【0155】

本発明の別の実施形態では、組成物が、土壌放線菌サッカロポリスポラ・スピノサ (S a c c h a r o p o l y s p o r a s p i n o s a) によって産生されるスピノシン活性剤 (例えば、Salgado V.L. and Sparks T.C., "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance," in *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005参照) または半合成スピノソイド (s p i n o s o i d) 活性剤を含み得る。スピノシンは、典型的には因子または成分 A、B、C、D、E、F、G、H、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、W または Y と呼ばれ、これらの成分またはその組み合わせのいずれも本発明の組成物に使用することができる。スピノシン化合物は、12員大環状ラクトン、中性糖 (ラムノース) およびアミノ糖 (フォロサミン) と縮合した 5,6,5 - 三環式環系であり得る。本発明の組成物に使用され得る、サッカロポリスポラ・パゴナ (S a c c h a r o p o l y s p o r a p a g o n a) によって産生される 21 - ブテニルスピノシンを含む、これらのおよび他の天然スピノシン化合物は、当技術分野で公知の従来技術による発酵を介して産生され得る。本発明の組成物に使用され得る他のスピノシン化合物は、全てが、全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,496,931号 ; 同第5,670,364号 ; 同第5,591,606号 ; 同第5,571,901号 ; 同第5,202,242号 ; 同第5,767,253号 ; 同第5,840,861号 ; 同第5,670,486号 ; 同第5,63

1, 155号および同第6, 001, 981号に開示されている。スピノシン化合物には、これらに限定されないが、スピノシンA、スピノシンD、スピノサド、スピネトラムまたはこれらの組み合わせが含まれ得る。スピノサドはスピノシンAとスピノシンDの組み合わせであり、スピネトラムは3'-エトキシ-5, 6-ジヒドロスピノシンJと3'-エトキシスピノシンLの組み合わせである。

【0156】

一般に、追加の活性剤(上記の式(I)の化合物以外)は、約0.1 μ g~約1000mgの間の量で本発明の投与単位に含まれる。典型的には、活性剤は、約10 μ g~約500mg、約10 μ g~約400mg、約1mg~約300mg、約10mg~約200mgまたは約10mg~約100mgの量で含まれ得る。より典型的には、追加の活性剤は、本発明の組成物中に約5mg~約50mgの量で存在する。

10

【0157】

本発明の組成物中の追加の活性剤の濃度は、典型的には活性剤の効力に応じて、約0.01%~約30%(w/w)となる。これらに限定されないが、大環状ラクトン活性剤を含む極めて強力な活性剤の一定の実施形態では、活性剤の濃度が、典型的には約0.01%~約10%(w/w)、約0.01~約1%(w/w)、約0.01%~約0.5%(w/w)、約0.1%~約0.5%(w/w)または約0.01%~約0.1%(w/w)となる。他の実施形態では、活性剤の濃度が、典型的には約0.1%~約2%(w/w)または約0.1%~約1%(w/w)となる。

他の実施形態では、追加の活性剤が、典型的には所望の有効性を達成するためにより高濃度で存在する。いくつかの実施形態では、活性剤が約1%~約30%(w/w)、約1%~約20%(w/w)または約1%~約15%(w/w)の濃度で存在する。その上他の実施形態では、活性剤が組成物中に約5%~約20%(w/w)または約5%~約15%(w/w)の濃度で存在する。

20

本発明の種々の実施形態では、動物の体重当たり、約0.001mg/kg~約50mg/kgまたは約0.5mg/kg~約50mg/kgの用量を送達する追加の活性剤が組成物に含まれ得る。他の実施形態では、活性剤が、典型的には約0.05mg/kg~約30mg/kg、約0.1mg/kg~約20mg/kgの用量を送達するのに十分な量で存在する。他の実施形態では、活性剤が、動物体重当たり約0.1mg/kg~約10mg/kg、約0.1mg/kg~約1mg/kgまたは約0.5mg/kg~約50mg/kgの用量を送達するのに十分な量で存在する。

30

【0158】

追加の活性剤が大環状ラクトンまたは他の強力な化合物などの極めて強力な化合物である本発明の一定の実施形態では、活性剤が、約0.001mg/kg~約5mg/kg、約0.001mg/kg~約0.1mg/kgまたは約0.001mg/kg~約0.01mg/kgの用量を提供する濃度で存在する。その上他の実施形態では、活性剤が、動物体重当たり約0.01mg/kg~約2mg/kgまたは約0.1mg/kg~約1mg/kgの用量を送達するのに十分な量で存在する。その上他の実施形態では、追加の活性剤が、動物の体重当たり、約1 μ g/kg~約200 μ g/kgまたは約0.1mg/kg~約1mg/kgの用量を送達する量で存在し得る。

40

上に言及される他の活性剤に加えて、2つ以上の活性剤の組み合わせを組成物中で本発明の化合物と共に使用して、所望の範囲の有害生物および寄生生物を処理することができる。特定の昆虫感染を治療するためにどの個々の化合物を本発明の組成物に使用することができるかを決定することは十分に当業者の技能レベルの範囲内であるだろう。

本発明をここで以下の非限定的な実施例によってさらに説明する。

【実施例】

【0159】

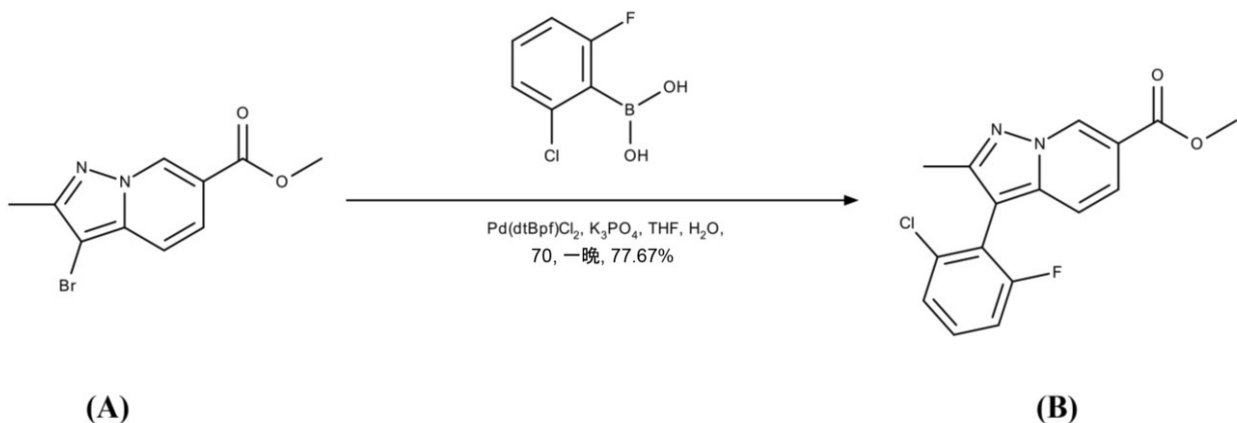
本開示を以下の実施例によってさらに例示するが、これらの実施例は範囲または精神において本開示を本明細書に記載される特定の手順に限定するものと解釈されるべきではない。実施例は一定の実施形態を例示するために提供されるものであり、それによる本開示

50

の範囲に対する限定は意図されていないことが理解されるべきである。本開示の精神および/または添付の特許請求の範囲の範囲から逸脱することなく当業者に示唆され得る種々の他の実施形態、修正およびその等価物への手段が有され得ることがさらに理解されるべきである。

略語のリスト：

ACN	アセトニトリル	
AIBN	アゾビスイソブチロニトリル	
BSA	ウシ血清アルブミン	
BOC	tert - ブトキシカルボニル	
BOP - Cl	ビス(2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル)ホスフィン酸ク	10
ロリド		
DCC	N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド溶液	
DCM	ジクロロメタン	
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート	
DEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド	
DMAP	4 - (ジメチルアミノ)ピリジン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDAC	N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボ	
ジイミド塩酸塩		20
ES	エレクトロスプレー	
EtOAc または EA	酢酸エチル	
HATU	1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート	
HOBT または HOBT	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラジド、より正確にはカリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
MeOH	メタノール	
PE	石油エーテル	
TBAF	tert - ブチルアンモニウムフルオリド	30
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
【0160】		
(実施例1)		
【化40】		



メチル3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - カルボキシレート (B)。不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した500 mL 丸底フラスコに、THF (0.23 mL、2.839 mmol、0.15 当量)

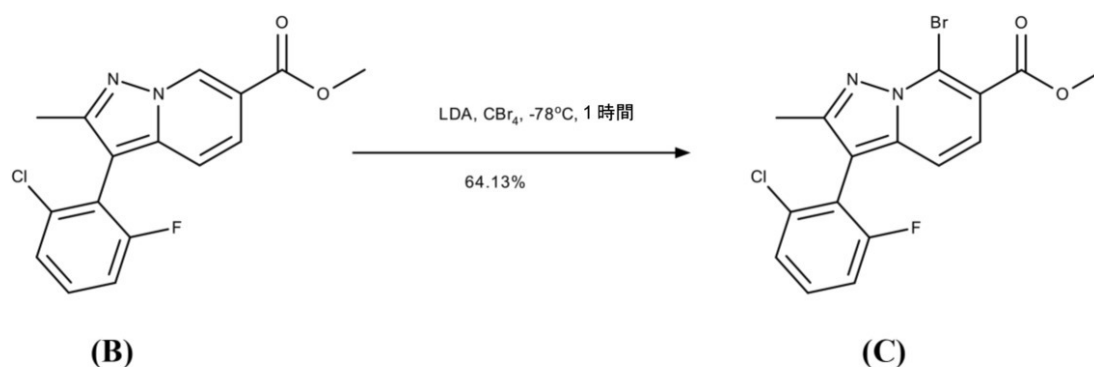
、 H_2O (0.02 mL、1.115 mmol、0.06 当量)、メチル 3 - プロモ - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート ((A) 5 g、18.581 mmol、1 当量)、(2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) ボロン酸 (4.86 g、27.871 mmol、1.50 当量)、Pd (dt B p f) Cl₂ (1.27 g、1.949 mmol、0.10 当量)、K₃PO₄ (11.8 g、55.591 mmol、2.99 当量) を入れた。得られた溶液を 70 で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 5) を使用するシリカゲルカラムに適用した。これにより、メチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート 4.6 g (77.67 %) が黄色固体として得られた。(ES、m / z) : 319 [M + H]⁺。

10

【 0 1 6 1 】

(実施例 2)

【 化 4 1 】



20

メチル 7 - プロモ - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (C)。不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した 250 mL 三口丸底フラスコに、THF (30.00 mL、416.118 mmol、29.51 当量)、メチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート ((B) 4 g、12.550 mmol、1 当量) を入れた。これに続いて、-70 で 30 分間攪拌しながら、LDA (7.79 mL、15.580 mmol、1.24 当量) を滴加した。これに、-70 で攪拌しながら、CBr₄ (6.24 g、18.816 mmol、1.50 当量) を滴加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。次いで、NH₄Cl (水溶液) を添加して反応物をクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル 3 × 20 mL で抽出した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 3) を使用するシリカゲルカラムに適用した。これにより、メチル 7 - プロモ - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート 3.2 g (64.13 %) が黄色固体として得られた。(ES、m / z) : 397 [M + H]⁺。

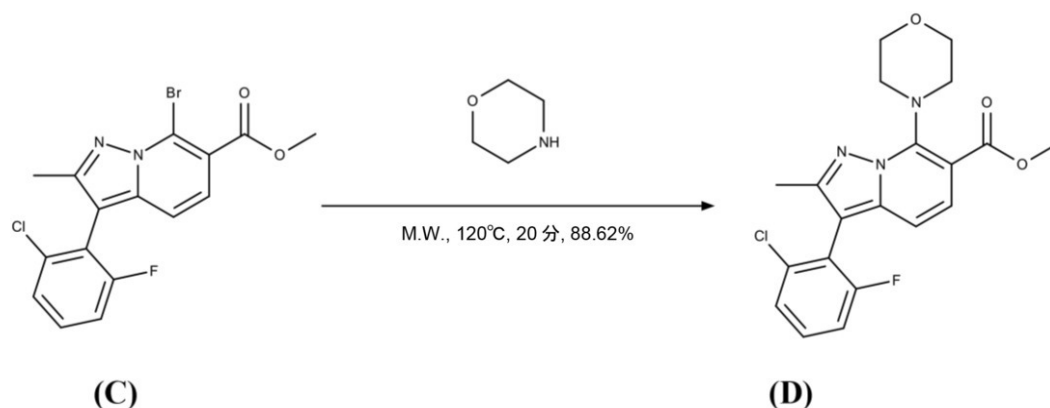
30

【 0 1 6 2 】

(実施例 3)

40

【化 4 2】



10

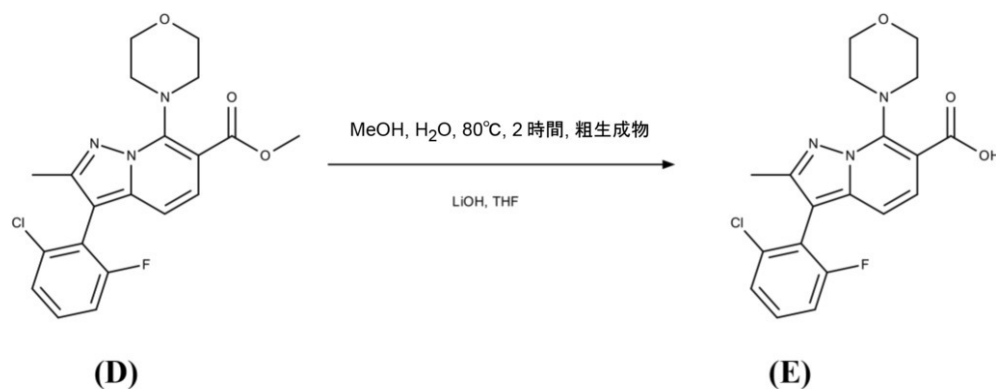
メチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (D)。10 mL 密封管に、モルホリン (4 mL、0.046 mmol、0.04 当量)、メチル 7 - プロモ - 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート ((C) 500 mg、1.257 mmol、1 当量) を入れた。最終反応混合物を 120 で 20 分間、マイクロ波放射で照射した。次いで、水 / 氷を添加して反応物をクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル 3 × 15 mL で抽出した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、メチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート 450 mg (88.62 %) が黄色固体として得られた。(E S、m / z) : 404 [M + H] ⁺。

20

【 0 1 6 3 】

(実施例 4)

【化 4 3】



30

3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 (E)。50 mL 丸底フラスコに、H₂O (1 mL、0.056 mmol、0.05 当量)、MeOH ((D) 5 mL、0.156 mmol、0.13 当量)、THF (2 mL、0.028 mmol、0.02 当量)、メチル 3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (480 mg、1.189 mmol、1 当量)、LiOH (143 mg、5.971 mmol、5.02 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 2 時間攪拌した。次いで、水 10 mL を添加して反応物をクエンチした。HCl (3 M) で溶液の pH 値を 4 に調整した。得られた溶液を酢酸エチル 3 × 20 mL で抽出した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (モルホリン - 4 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン

40

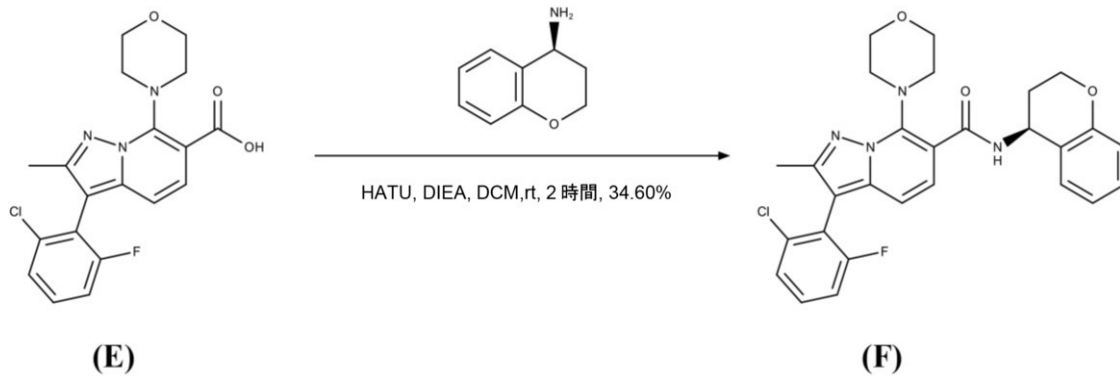
50

酸 400 mg (粗生成物) が黄色固体として得られた。(ES、m/z) : 390 [M+H]⁺。

【0164】

(実施例5)

【化44】



10

3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド(F)。50 mL 丸底フラスコに、DCM (5 mL、0.059 mmol、0.06 当量)、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(400 mg、1.026 mmol、1 当量)、(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-アミン(225 mg、1.508 mmol、1.47 当量)、HATU(782.8 mg、2.059 mmol、2.01 当量)、DIEA(398.6 mg、3.084 mmol、3.01 当量)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件を使用してフラッシュ分取HPLCによって精製した(IntelFlash-1)：カラム、C18シリカゲル；移動相、25分以内にH₂O：CH₃CN = 70：30からH₂O：CH₃CN = 15：85まで増加；検出器、UV 254 nm。これにより、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-[(4S)-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル]-2-メチル-7-(モルホリン-4-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド185 mg(34.60%)が黄色固体として得られた。(ES, m/z) : 521 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) : 7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.32-2.24 (m, 2H)。

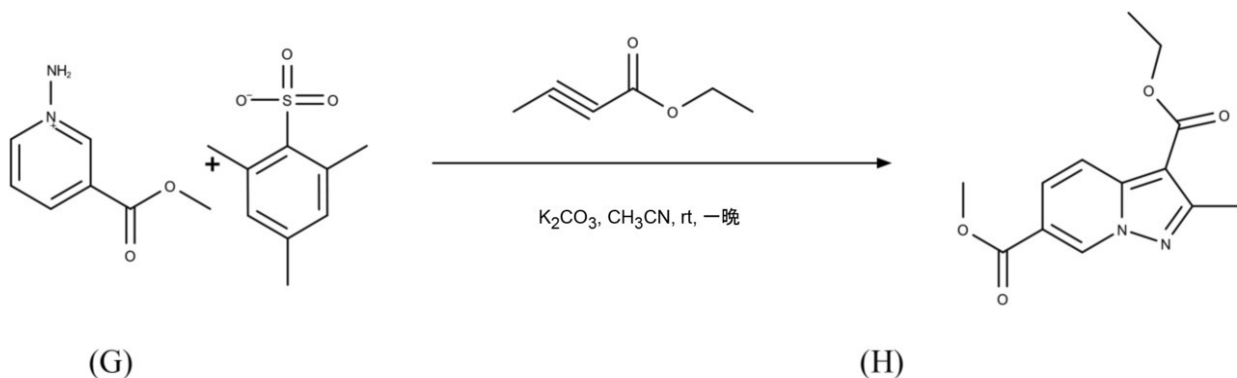
20

30

【0165】

(実施例6)

【化45】



40

50

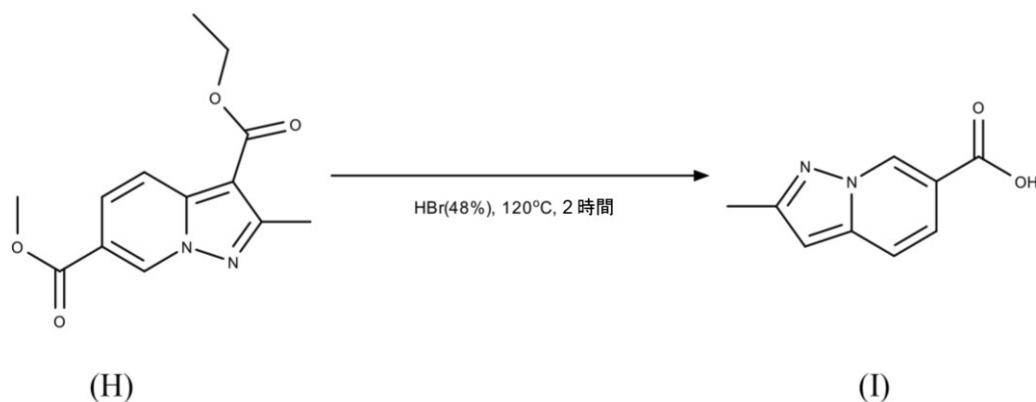
3 - エチル 6 - メチル 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 , 6 - ジカルボキシレート (H) 。 5 0 0 m L 三つ口丸底フラスコに、1 - アミノ - 3 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 1 - イウム 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼン - 1 - スルホネート ((G) 9 0 g 、 2 5 5 . 3 8 4 m m o l 、 1 当量) 、 CH_3CN (2 0 0 m L) 、 K_2CO_3 (1 0 5 . 8 9 g 、 7 6 6 . 1 7 8 m m o l 、 3 . 0 0 当量) 、 エチルブタ - 2 - イノエート (4 2 . 9 5 g 、 3 8 3 . 0 7 7 m m o l 、 1 . 5 当量) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1 0) を使用するシリカゲルカラムに適用した。これにより、3 - エチル 6 - メチル 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 , 6 - ジカルボキシレート 1 9 g (2 8 . 3 7 %) が黄色固体として得られた。 (E S 、 m / z) : 2 6 3 [M + H] ⁺。

10

【 0 1 6 6 】

(実施例 7)

【 化 4 6 】



20

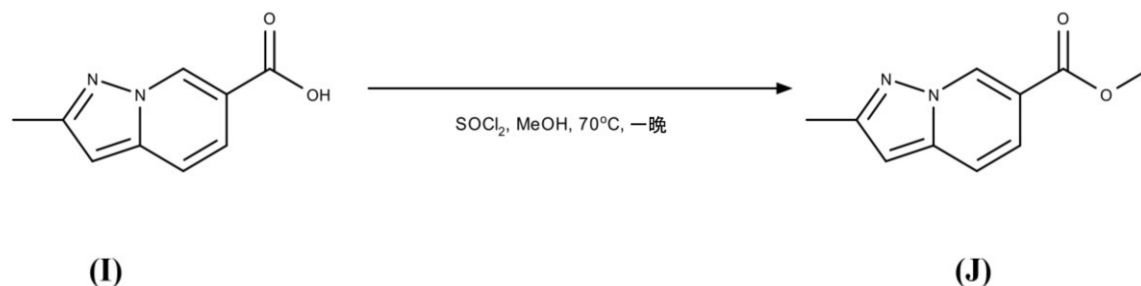
メチル 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (I) 。 1 L 丸底フラスコに、3 - エチル 6 - メチル 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 , 6 - ジカルボキシレート ((H) 3 4 g 、 1 2 9 . 6 4 0 m m o l 、 1 当量) 、 H B r (3 0 0 m L 、 4 8 %) を入れた。得られた溶液を油浴中 1 2 0 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮した。これにより、メチル 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート 3 0 g (粗生成物) が黄色固体として得られた。 (E S 、 m / z) : 1 7 7 [M + H] ⁺。

30

【 0 1 6 7 】

(実施例 8)

【 化 4 7 】



40

メチル 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (J) 。 不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した 1 L 丸底フラスコに、2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 (3 0 g 、 1 7 0 . 2 8 5 m m o l 、 1 当量) 、 M e O H (1 0 0 m L) を入れた。これに続いて、0 で攪拌しながら、 SOCl_2 (4 0 g 、 5 5 1 . 4 0 0 m m o l 、 3 . 2 4 当量) を滴加した。得られた溶液を油浴中 7 0 で一晩攪拌した。得られた混合物を濃縮した。 NaHCO_3 (5 0 %) で溶液の pH 値を 8

50

に調整した。得られた溶液を酢酸エチル 3 × 100 mL で抽出した。回収した有機層を NaCl 3 × 50 mL で洗浄し、濃縮した。これにより、メチル 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート 21 g (粗生成物) が黄色固体として得られた。(ES、m/z) : 191 [M + H]⁺。

【0168】

(実施例 9)

【化 48】



10

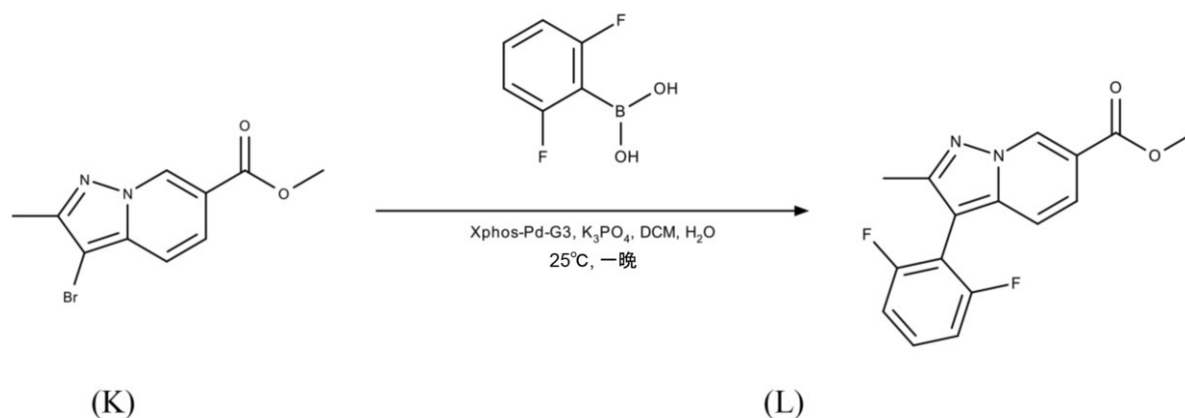
メチル 3 - ブロモ - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (K)。500 mL 丸底フラスコに、メチル 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (J) 21 g、110.409 mmol、1 当量)、DMF (100 mL)、NBS (21.62 g、121.472 mmol、1.10 当量) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次いで、水 300 mL を添加して反応物をクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル 3 × 100 mL で抽出した。有機層を回収し、NaCl 3 × 100 mL で洗浄した。回収した有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 5) を使用するシリカゲルカラムに適用した。これにより、メチル 3 - ブロモ - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート 27 g (90.88%) が白色固体として得られた。(ES、m/z) : 269 [M + H]⁺。

20

【0169】

(実施例 10)

【化 49】



40

メチル 3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (L)。不活性窒素雰囲気中でパージおよび維持した 500 mL バイアルに、メチル 3 - ブロモ - 2 - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (K) 8 g、0.03 mol、1 当量)、DCM (160 mL)、(2,6-ジフルオロフェニル)ボロン酸 (7.04 g、0.045 mol、1.50 当量)、H₂O (80 mL)、K₃PO₄ (18.9 g、0.090 mol、3.00 当量)、Xphos-Pd-G₃ (2.56 g、0.32 mmol、0.1 当量) を入れた。得られた溶液を 25 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を 70 で一晩攪拌した。得られた混合

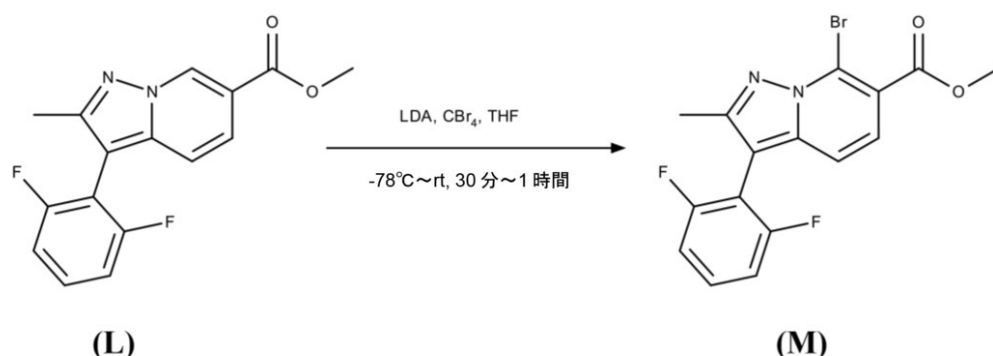
50

物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を使用するシリカゲルカラムに適用した。これにより、メチル3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート4.2g(47%)が黄色固体として得られた。(ES、m/z): 303 [M+H]⁺。

【0170】

(実施例11)

【化50】



10

メチル7-プロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート(M)。不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した100mL三口丸底フラスコに、メチル3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート(L)4.1g、13.564mmol、1当量)、THF(41mL)、LDA(1.60g、0.015mmol、1.1当量)を-78で入れ、30分間攪拌した。上記に、CBr₄(6.75g、0.020mmol、1.5当量)で添加した。反応物を室温でさらに1時間攪拌した。次いで、水を添加して反応物をクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル300mLで抽出した。有機相を回収し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン(1/10)を使用するシリカゲルカラムに適用した。これにより、メチル7-プロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート1.4g(87.04%)が黄色固体として得られた。(ES、m/z): 381 [M+H]⁺。

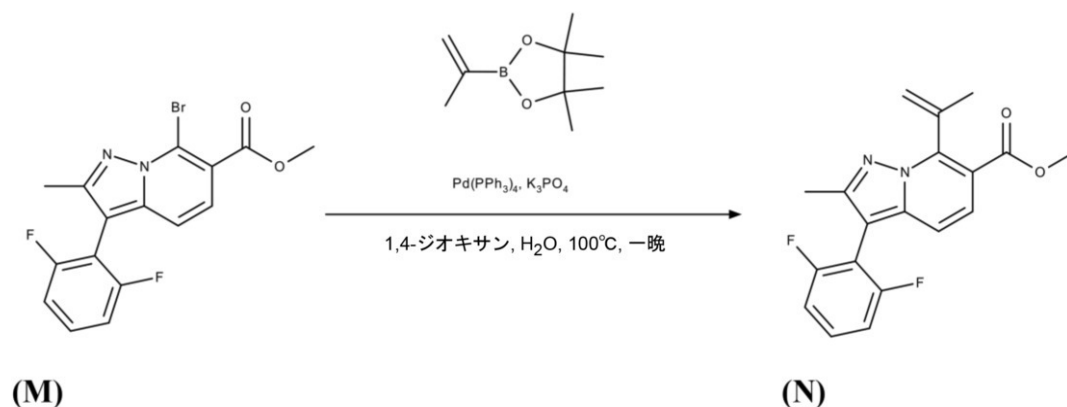
20

30

【0171】

(実施例12)

【化51】



40

メチル3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-7-(プロパ-1-エン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート(N)。不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した100mL三口丸底フラスコに、メチル7-プロモ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-

50

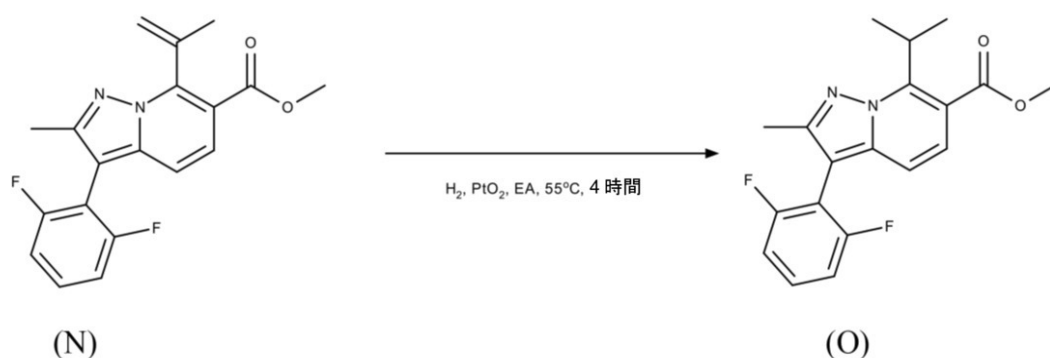
カルボキシレート ((M) 1000 mg、2.623 mmol、1当量)、ジオキサン (10 mL)、H₂O (1 mL)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (1322.54 mg、7.870 mmol、3.00当量)、Pd(PPh₃)₄ (303.16 mg、0.262 mmol、0.1当量)、K₃PO₄ (1670.61 mg、7.870 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を100 で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水10 mLによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル30 mLで抽出した。有機層を回収し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1/15)を使用するシリカゲルカラムに適用した。これにより、メチル3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-7-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート805 mg (89.63%)が黄色固体として得られた。(ES、m/z) : 343 [M+H]⁺。

10

【0172】

(実施例13)

【化52】



20

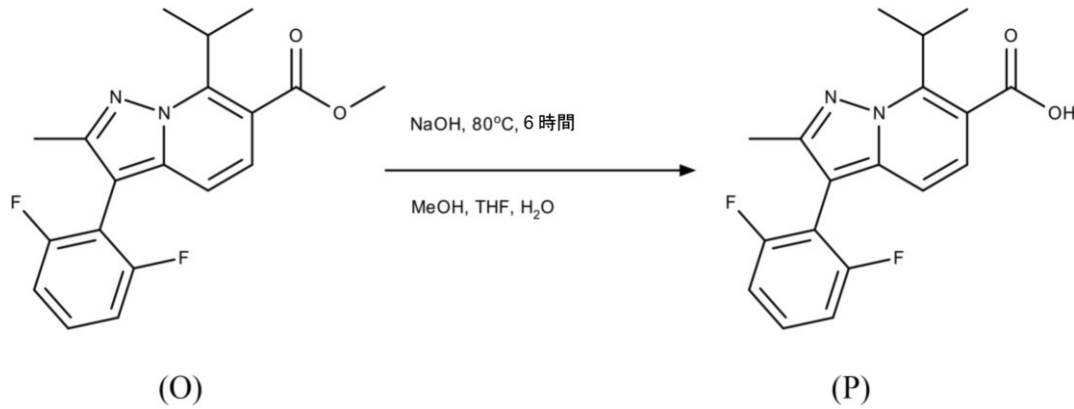
メチル3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-7-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート(O)。不活性窒素雰囲気下でパージおよび維持した100 mL三口丸底フラスコに、メチル3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-7-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート((N) 805 mg、2.351 mmol、1当量)、EA (16 mL)、PtO₂ (240.29 mg、1.058 mmol、0.45当量)を入れ、次いで、H₂ (g)を導入した。得られた溶液を55 で4時間攪拌した。固体を濾別した。濾液を真空下で濃縮した。これにより、メチル3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチル-7-(プロパン-2-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート657 mg (81.14%)が固体として得られた。(ES、m/z) : 345 [M+H]⁺。

30

【0173】

(実施例14)

【化53】



10

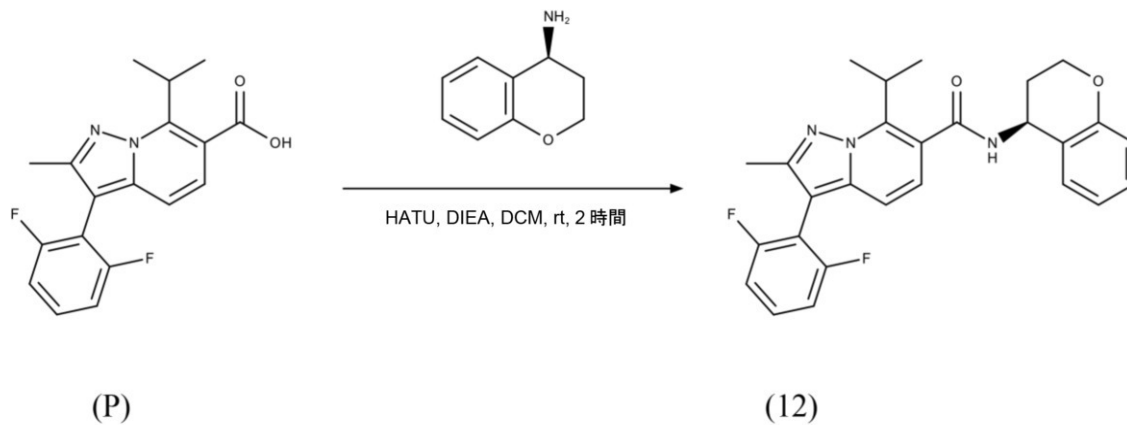
3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 (O) 。 50 mL 三口丸底フラスコに、メチル 3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート ((P) 650 mg 、 1 . 888 mmol 、 1 当量) 、 MeOH (8 mL) 、 THF (8 mL) 、 H₂O (2 . 5 mL) 、 NaOH (377 . 48 mg 、 9 . 438 mmol 、 5 . 00 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 6 時間攪拌した。残渣を水で希釈した。HCl (1 M) で混合物を pH 4 に調整した。得られた溶液を酢酸エチル 3 × 20 mL で抽出した。有機層を回収し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 617 mg (98 . 95 %) が黄色固体として得られた。 (ES、m/z) : 331 [M + H]⁺。

20

【0174】

(実施例15)

【化54】



30

40

3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - N - [(4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 2 - メチル - 7 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド (Q) 。 40 mL バイアルに、3 - (2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - メチル - 7 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 ((P) 325 mg 、 0 . 984 mmol 、 1 当量) 、 DCM (10 mL) 、 (4 S) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 4 - アミン (220 . 18 mg 、 1 . 476 mmol 、 1 . 50 当量) 、 HATU (748 . 18 mg 、 1 . 968 mmol 、 2 . 0 当量) 、 DIEA (381 . 47 mg 、 2 . 952 mmol 、 3 . 0 当量) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件を使用してフラッシュ分取 HPLC によって精製し

50

た (IntelFlash - 1) : カラム、C18 シリカゲル ; 移動相、25 分以内に $H_2O : CH_3CN = 60 : 40$ から $H_2O : CH_3CN = 15 : 85$ まで増加 ; 検出器、UV 254 nm。これにより、3 - (2,6 - ジフルオロフェニル) - N - [(4S) - 3,4 - ジヒドロ - 2H - 1 - ベンゾピラン - 4 - イル] - 2 - メチル - 7 - (プロパン - 2 - イル) ピラゾロ [1,5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド 180 mg (39.64%) が白色固体として得られた。(ES, m/z): 462 [M+H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7.38-7.14 (m, 4H), 7.10-6.94 (m, 4H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.25-4.09 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

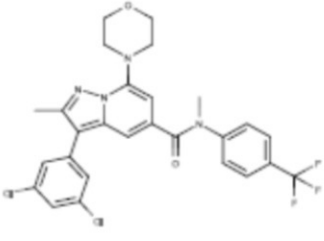
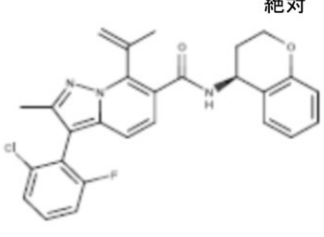
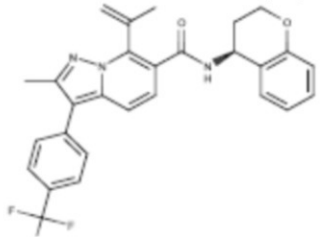
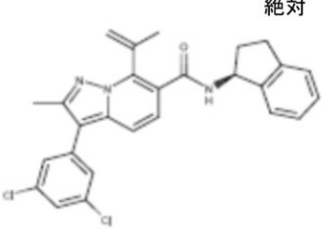
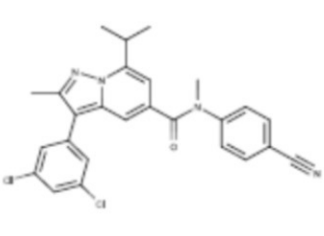
10

前記主題を、理解の明確さのために例示および例としていくらか詳細に記載してきたが、本発明および実施例の範囲内で一定の変更および修正を実行することができることが当業者によって理解されるだろう。このようにして、表 1 は本発明によって調製された化合物を含む。

【0175】

【表 1】

表 1

構造	化合物番号
	1
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	2
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	3
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	4
	5

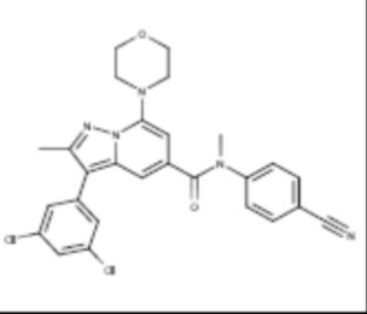
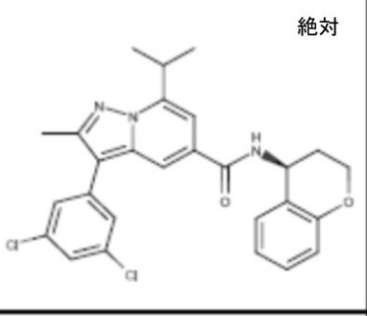
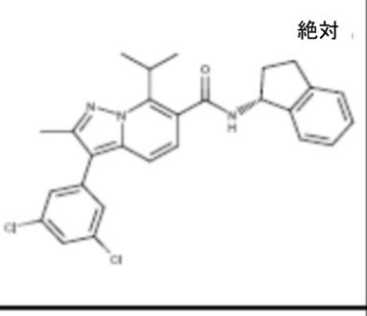
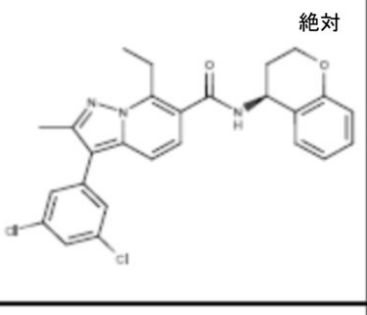
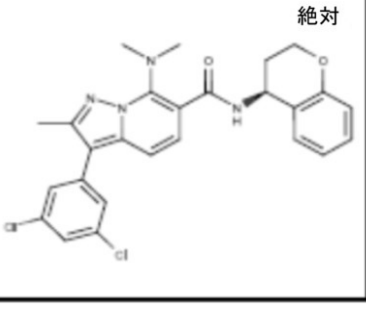
10

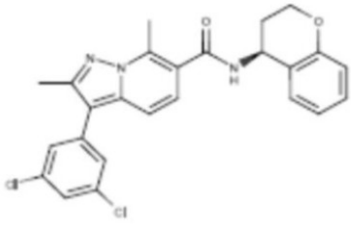
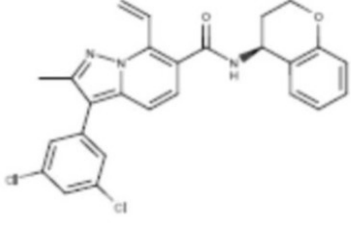
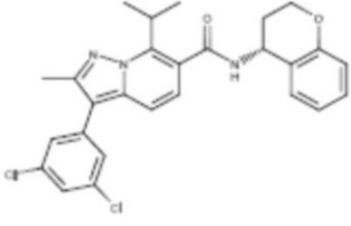
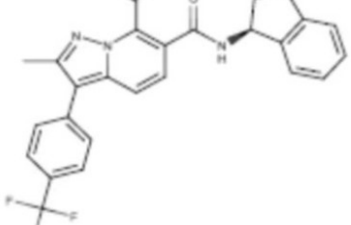
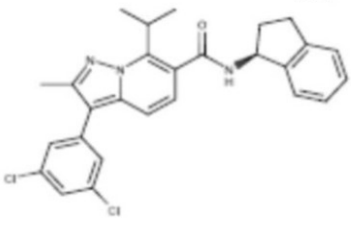
20

30

40

<p>絶対</p> <p>6</p>	
<p>絶対</p> <p>7</p>	10
<p>絶対</p> <p>8</p>	20
<p>絶対</p> <p>9</p>	30
<p>絶対</p> <p>10</p>	40

 <p>11</p>	
<p>絶対</p>  <p>12</p>	10
<p>絶対</p>  <p>13</p>	20
<p>絶対</p>  <p>14</p>	30
<p>絶対</p>  <p>15</p>	40

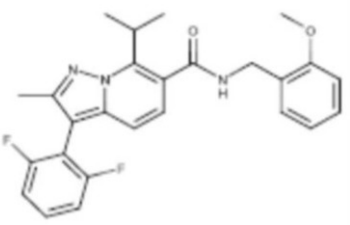
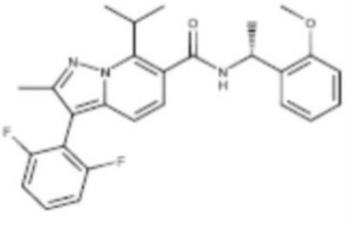
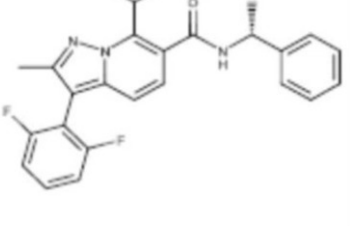
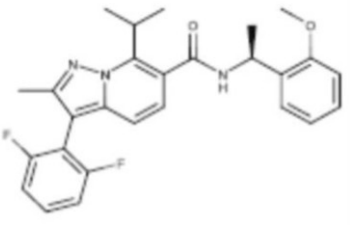
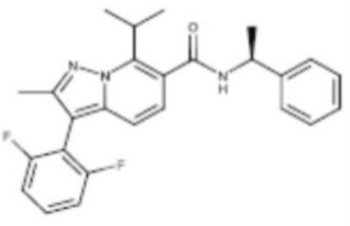
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	16
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	17
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	18
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	19
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	20

10

20

30

40

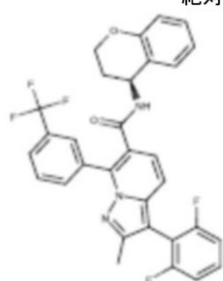
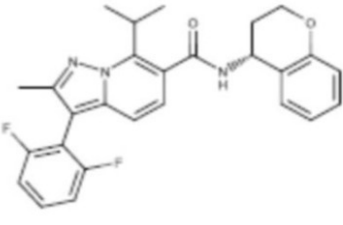
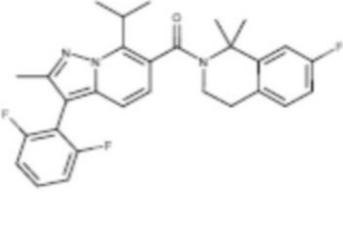
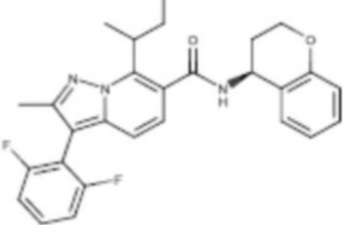
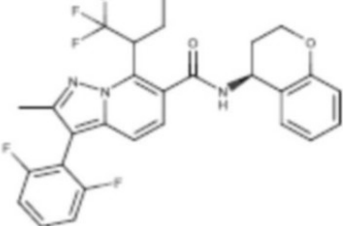
	21
絶対 	22
絶対 	23
絶対 	24
絶対 	25

10

20

30

40

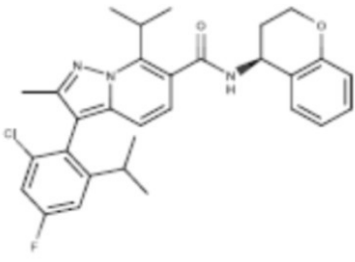
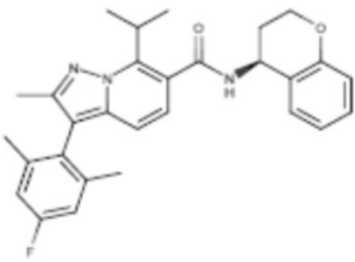
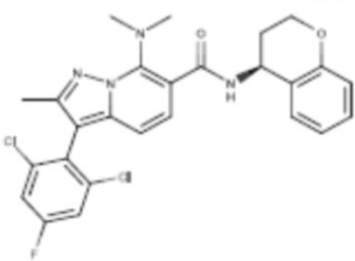
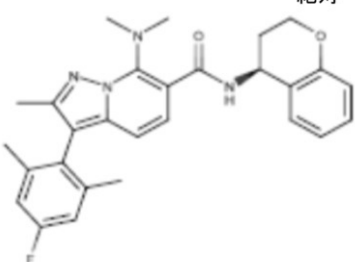
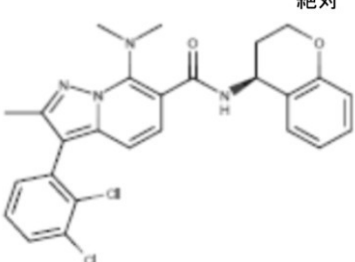
<p>絶対</p> 	<p>26</p>
<p>絶対</p> 	<p>27</p>
	<p>28</p>
<p>絶対</p> 	<p>29</p>
<p>絶対</p> 	<p>30</p>

10

20

30

40

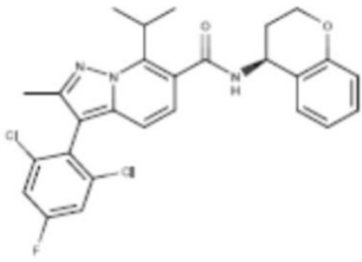
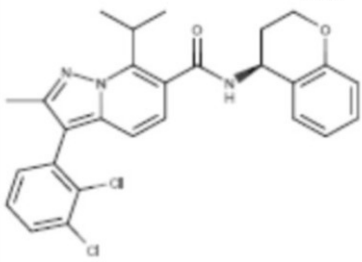
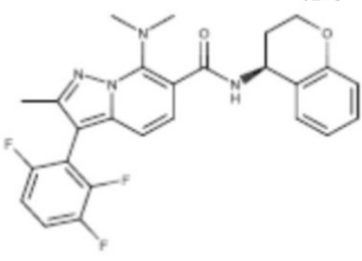
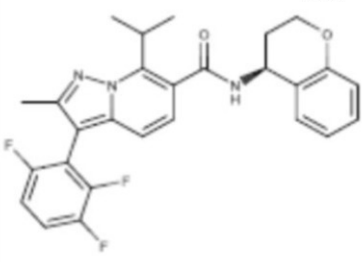
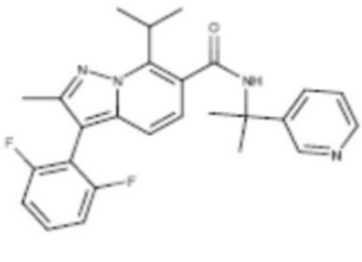
<p>絶対</p>  <p>31</p>	
<p>絶対</p>  <p>32</p>	
<p>絶対</p>  <p>33</p>	
<p>絶対</p>  <p>34</p>	
<p>絶対</p>  <p>35</p>	

10

20

30

40

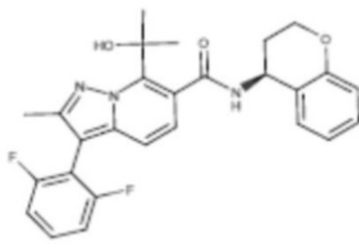
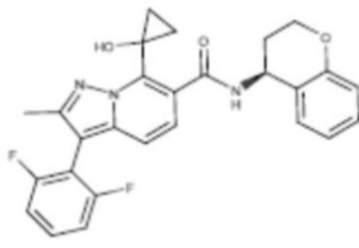
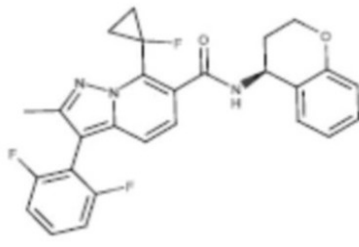
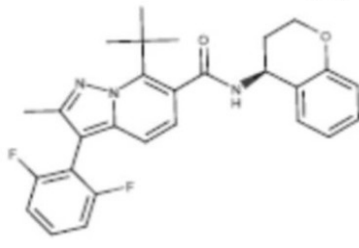
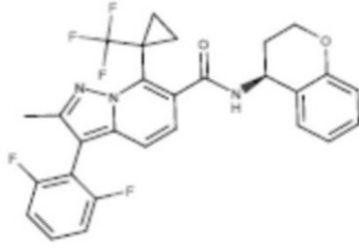
<p>絶対</p> 	36
<p>絶対</p> 	37
<p>絶対</p> 	38
<p>絶対</p> 	39
	40

10

20

30

40

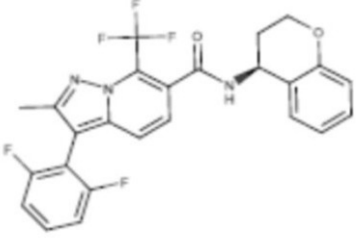
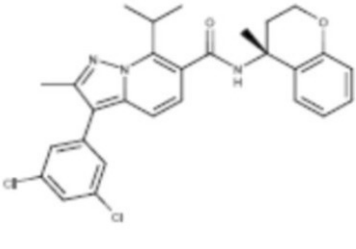
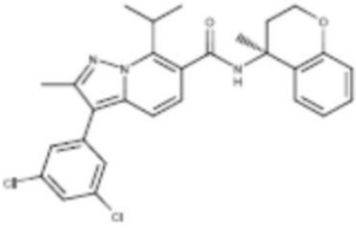
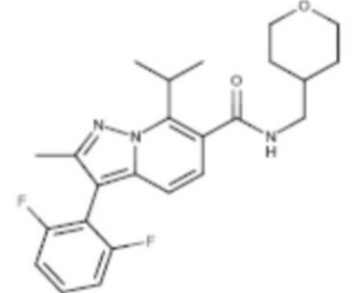
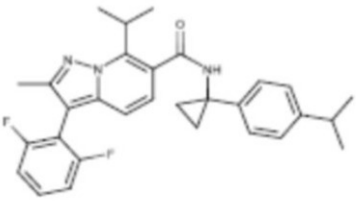
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: center;">41</p>	
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: center;">42</p>	
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: center;">43</p>	
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: center;">44</p>	
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: center;">45</p>	

10

20

30

40

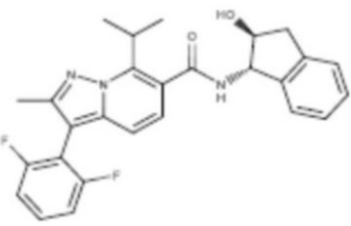
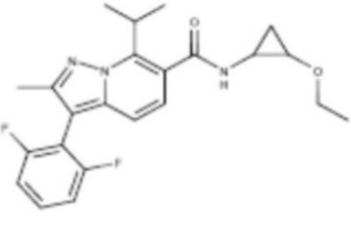
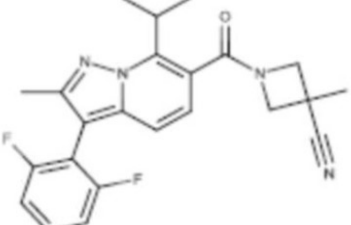
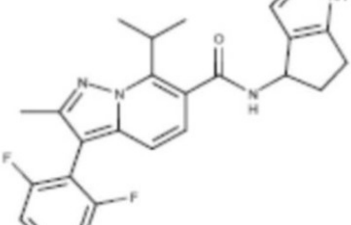
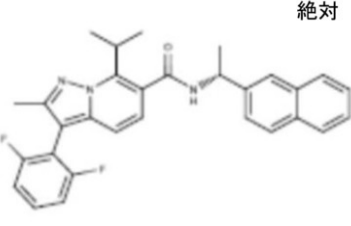
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: center;">46</p>	
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: center;">47</p>	
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: center;">48</p>	
 <p style="text-align: center;">49</p>	
 <p style="text-align: center;">50</p>	

10

20

30

40

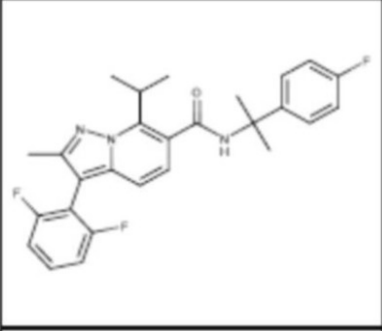
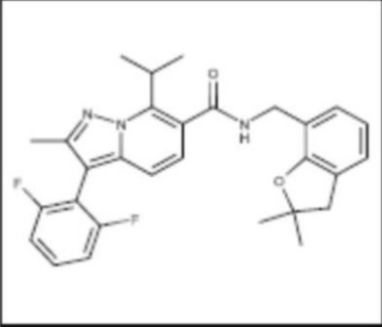
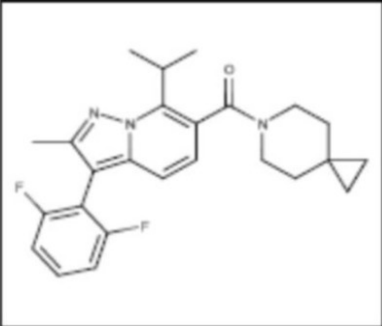
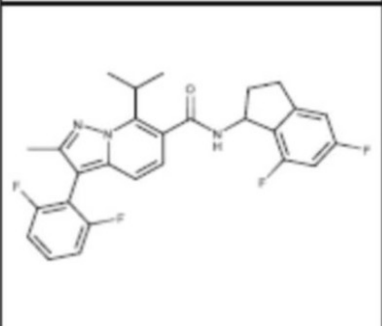
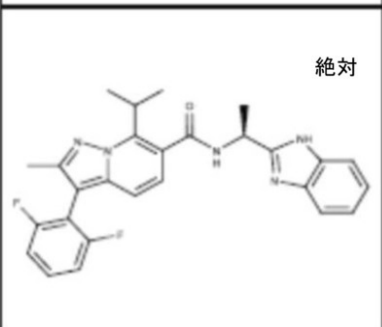
<p>絶対</p>  <p>51</p>	
 <p>52</p>	
 <p>53</p>	
 <p>54</p>	
<p>絶対</p>  <p>55</p>	

10

20

30

40

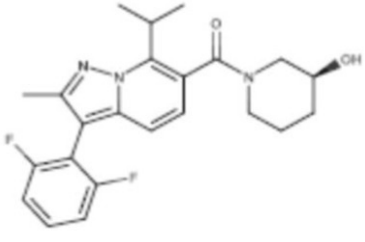
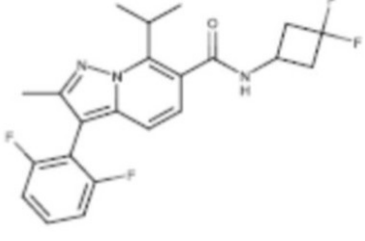
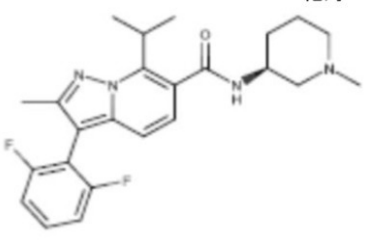
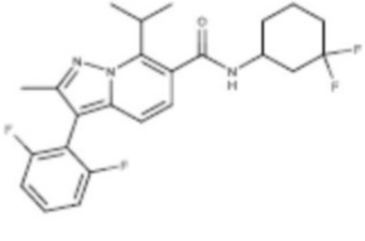
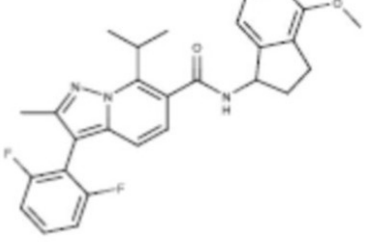
	56
	57
	58
	59
<p>絶対</p> 	60

10

20

30

40

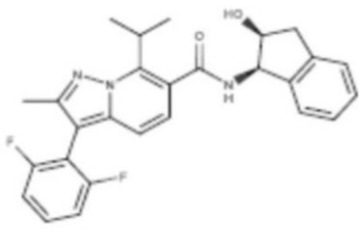
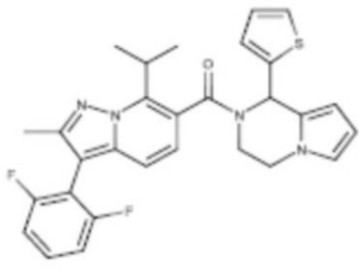
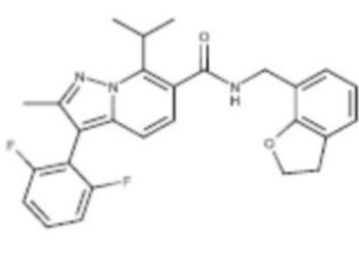
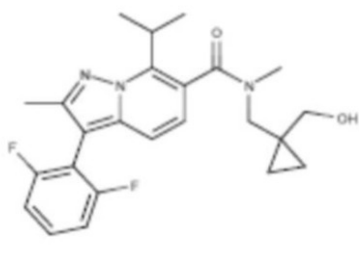
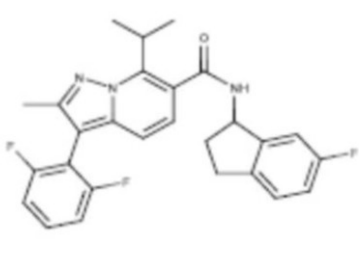
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: right;">61</p>	
 <p style="text-align: right;">62</p>	
<p style="text-align: center;">絶対</p>  <p style="text-align: right;">63</p>	
 <p style="text-align: right;">64</p>	
 <p style="text-align: right;">65</p>	

10

20

30

40

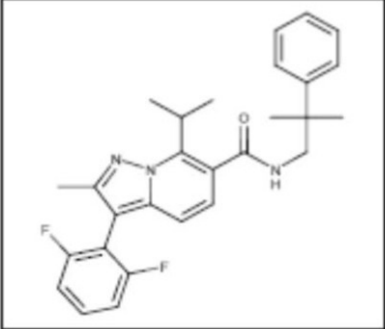
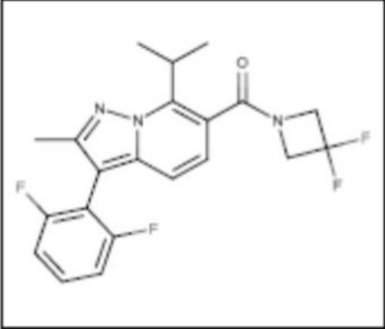
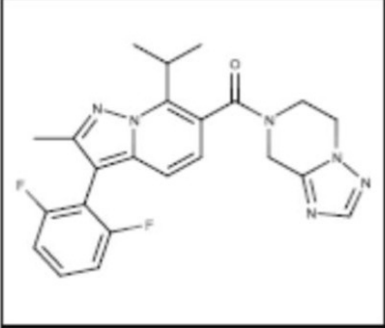
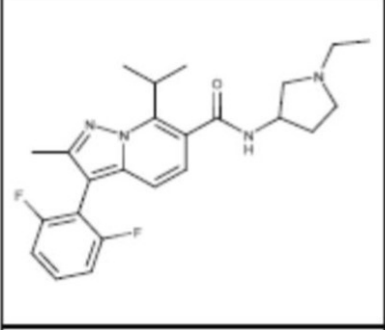
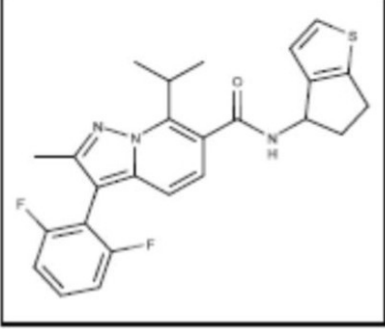
<p style="text-align: right;">絶対</p>  <p style="text-align: center;">66</p>	
 <p style="text-align: center;">67</p>	
 <p style="text-align: center;">68</p>	
 <p style="text-align: center;">69</p>	
 <p style="text-align: center;">70</p>	

10

20

30

40

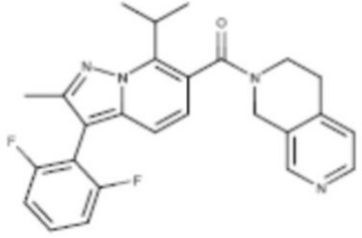
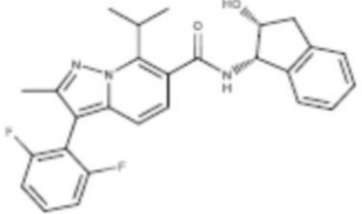
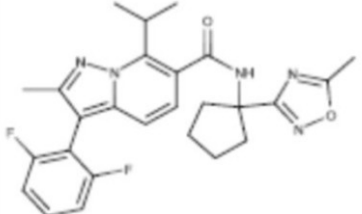
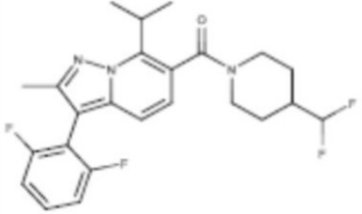
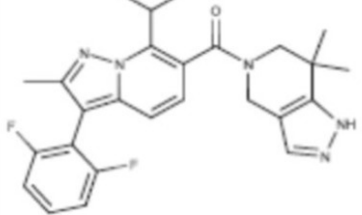
	71
	72
	73
	74
	75

10

20

30

40

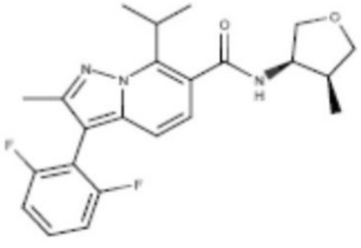
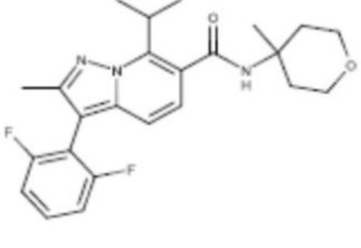
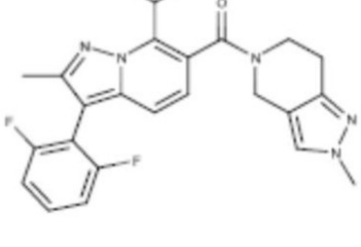
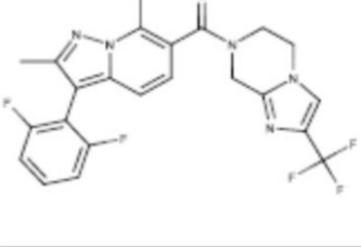
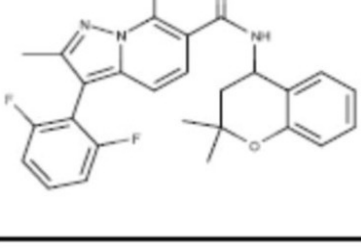
	76
絶対 	77
	78
	79
	80

10

20

30

40

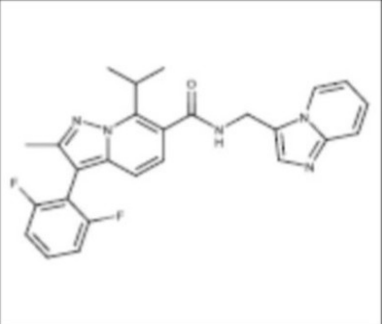
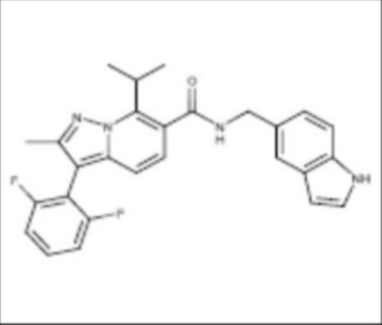
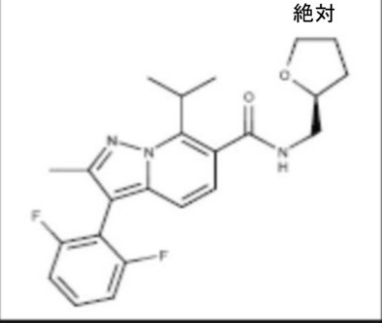
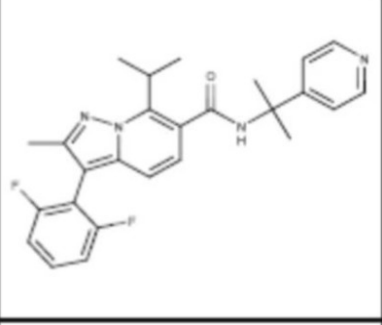
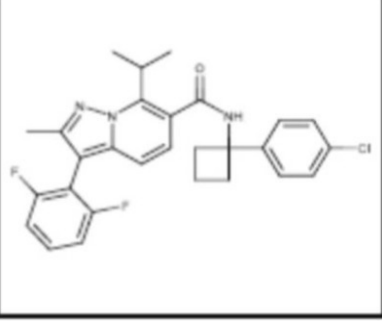
	81
	82
	83
	84
	85

10

20

30

40

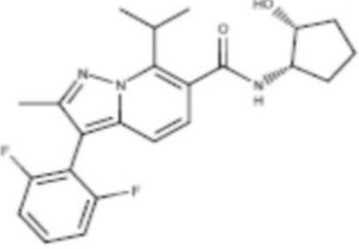
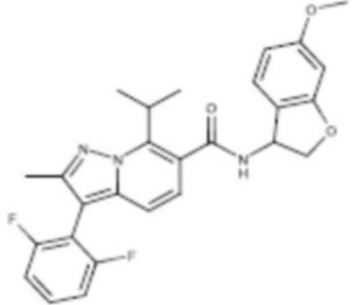
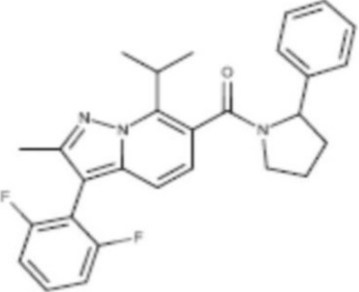
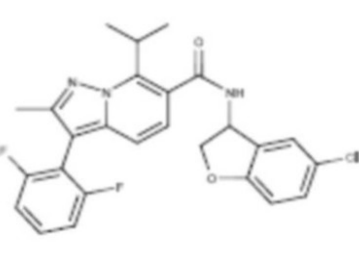
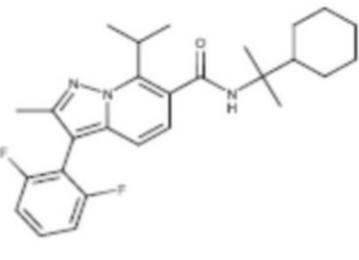
	86
	87
<p>絶対</p> 	88
	89
	90

10

20

30

40

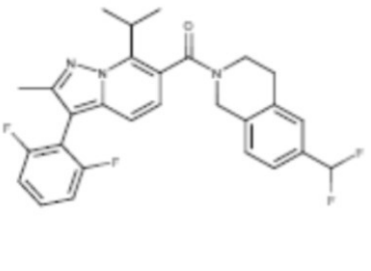
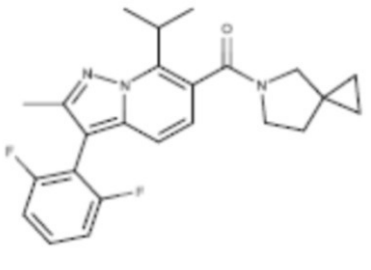
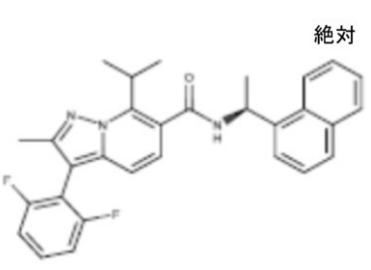
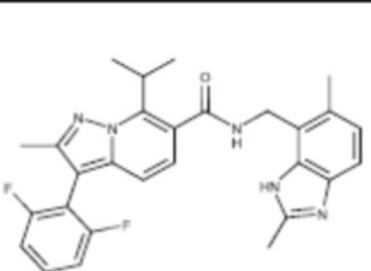
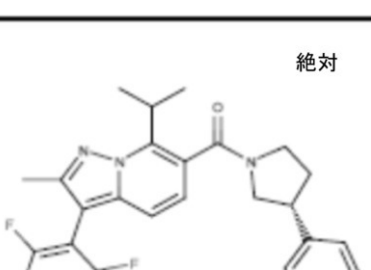
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	91
	92
	93
	94
	95

10

20

30

40

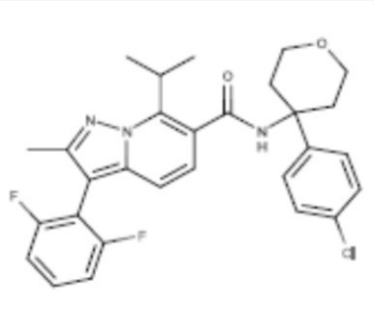
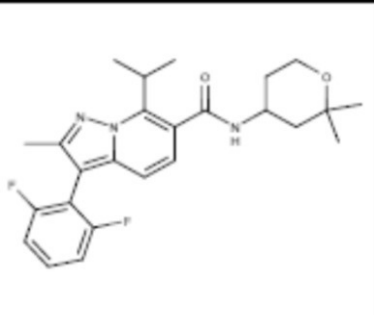
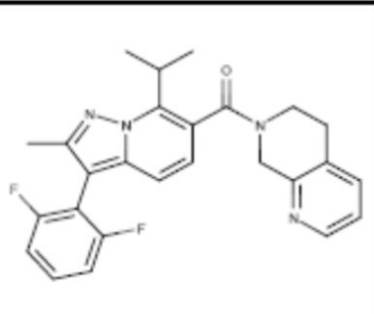
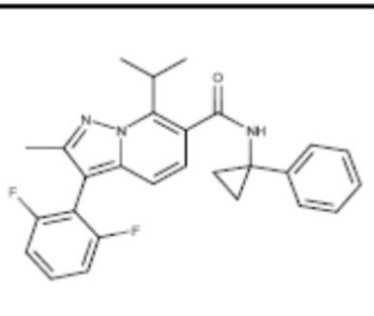
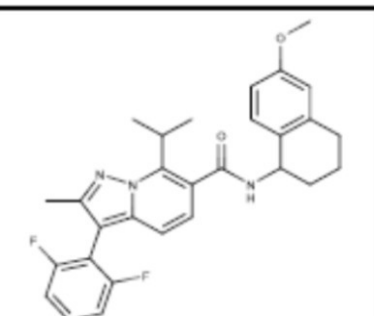
	96
	97
<p>絶対</p> 	98
	99
<p>絶対</p> 	100

10

20

30

40

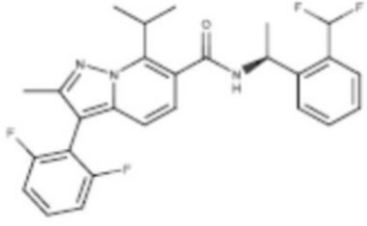
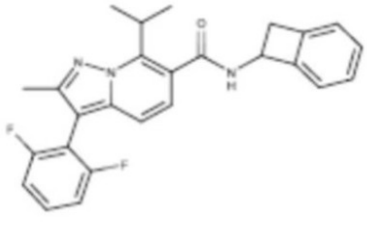
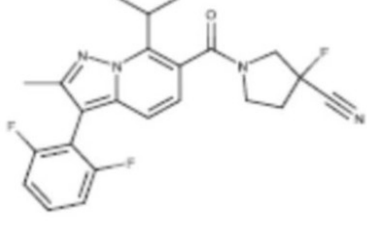
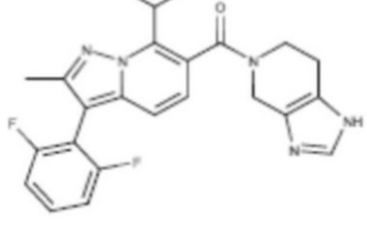
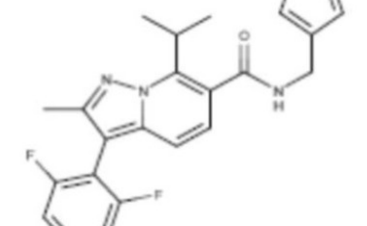
	101
	102
	103
	104
	105

10

20

30

40

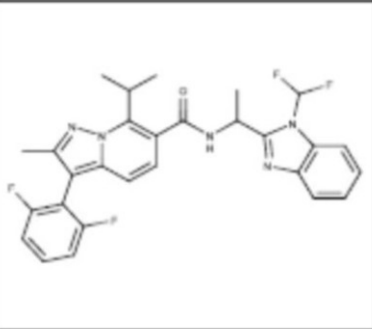
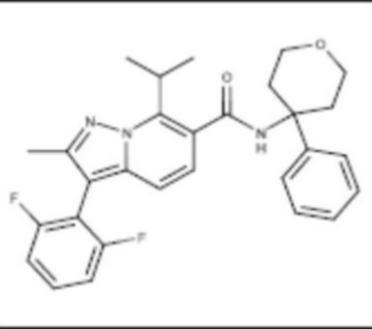
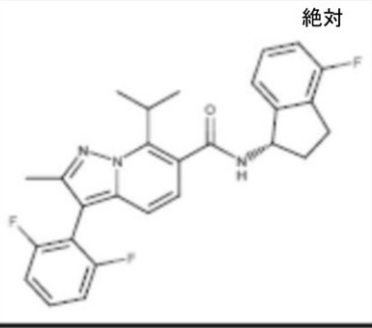
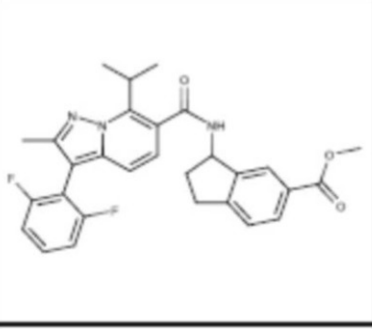
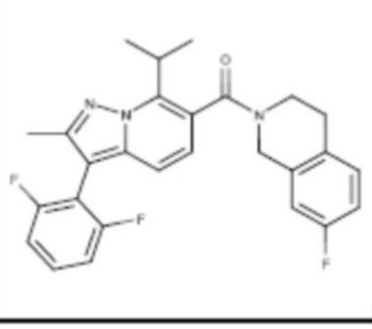
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	106
	107
	108
	109
	110

10

20

30

40

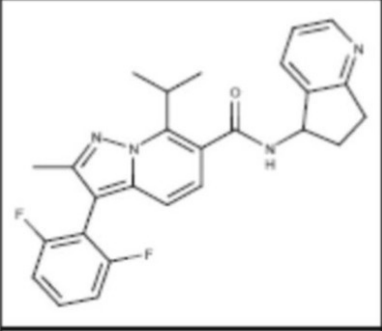
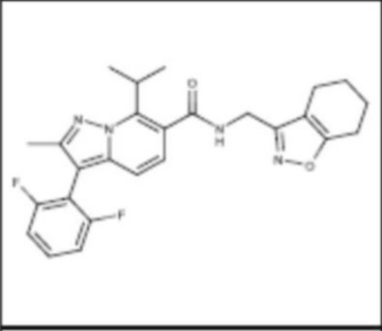
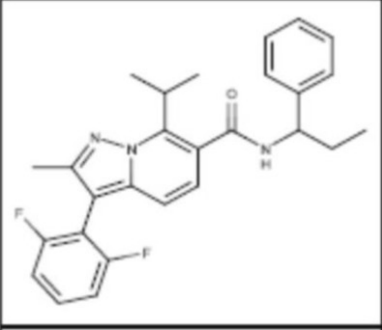
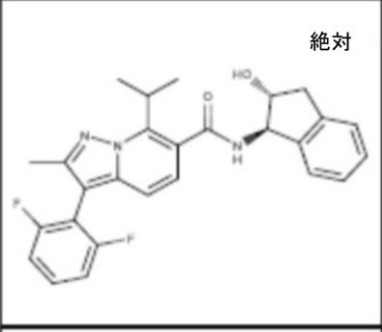
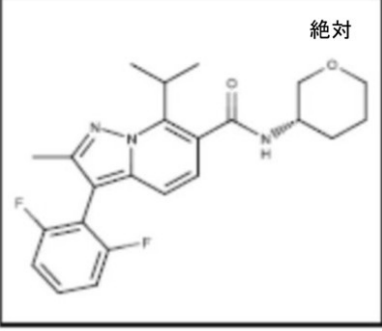
	111
	112
<p>絶対</p> 	113
	114
	115

10

20

30

40

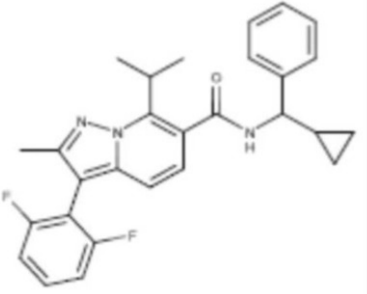
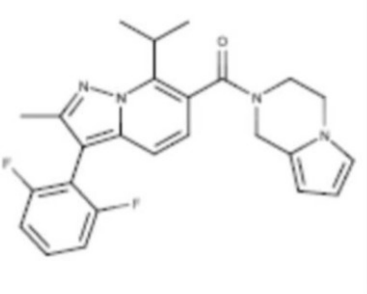
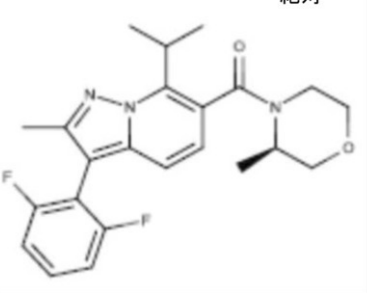
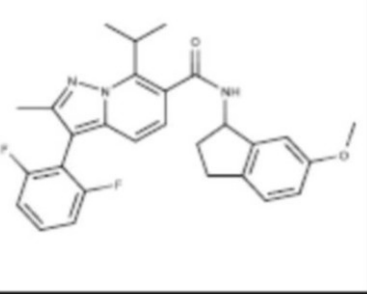
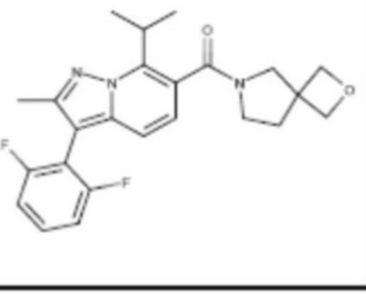
	116
	117
	118
<p>絶対</p> 	119
<p>絶対</p> 	120

10

20

30

40

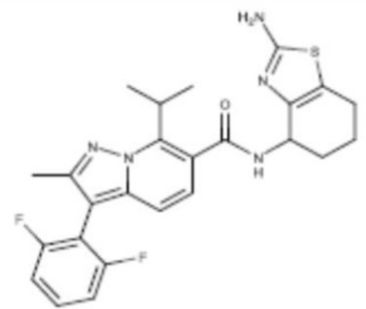
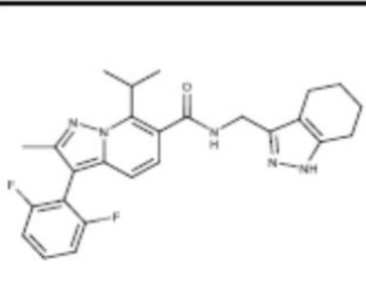
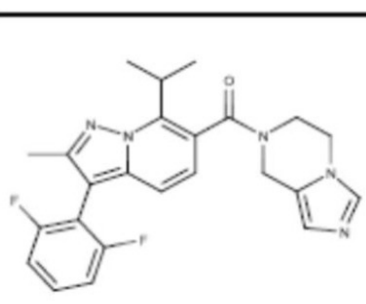
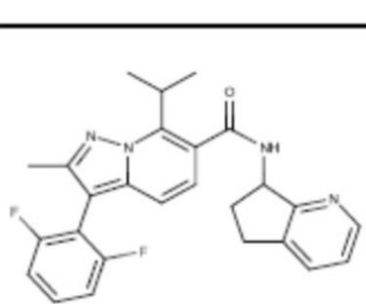
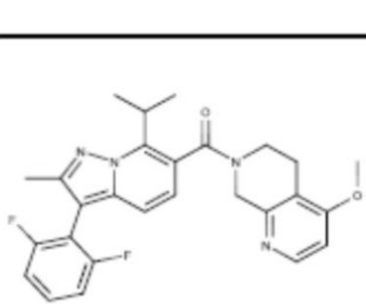
	121
	122
絶対 	123
	124
	125

10

20

30

40

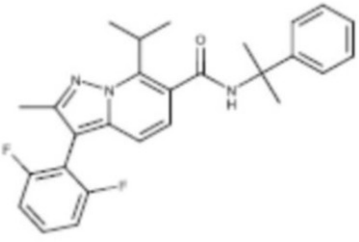
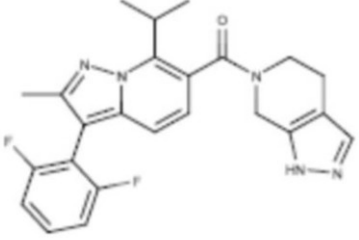
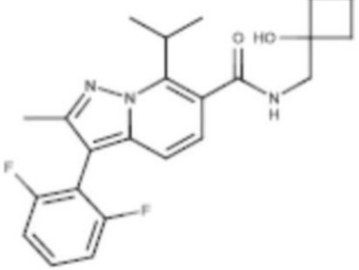
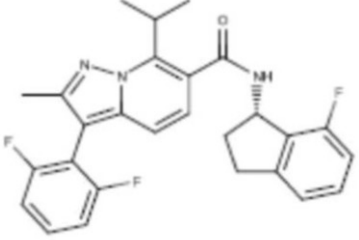
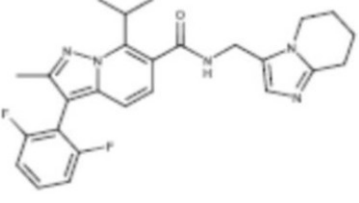
 126	
 127	
 128	
 129	
 130	

10

20

30

40

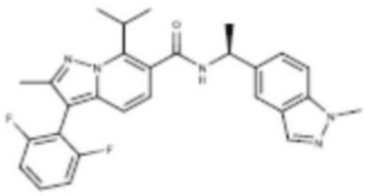
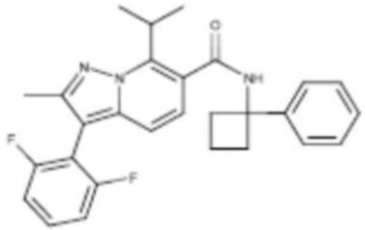
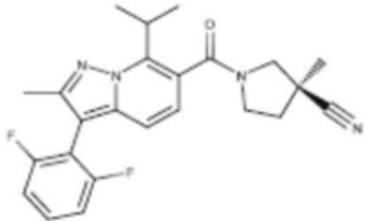
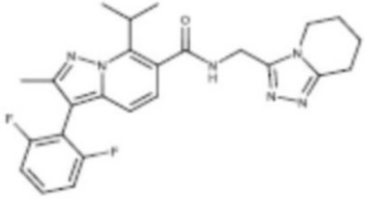
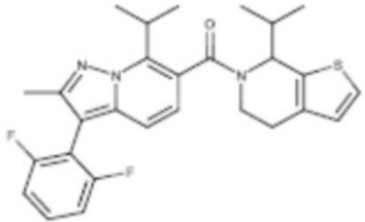
 <p>131</p>	
 <p>132</p>	
 <p>133</p>	
<p>絶対</p>  <p>134</p>	
 <p>135</p>	

10

20

30

40

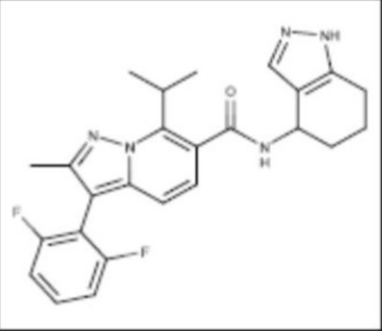
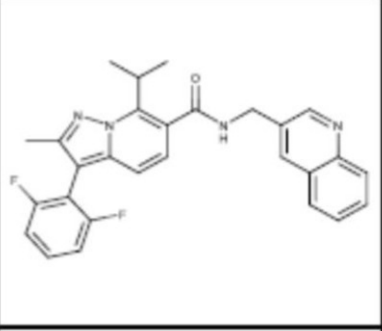
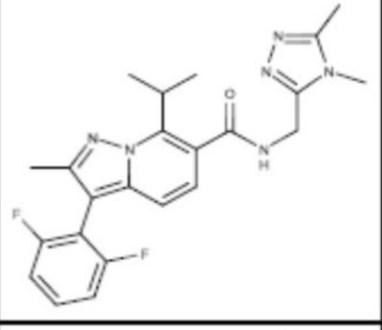
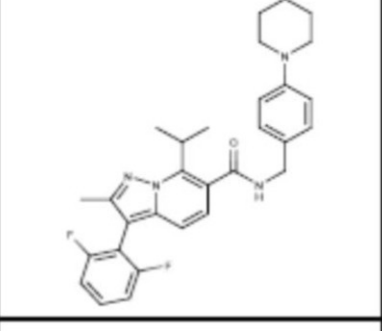
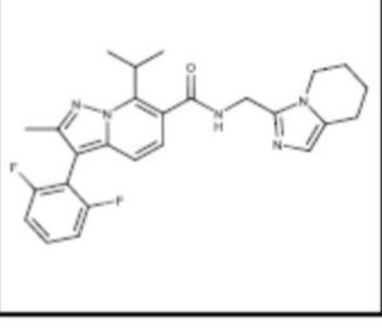
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	136
	137
<p style="text-align: center;">絶対</p> 	138
	139
	140

10

20

30

40

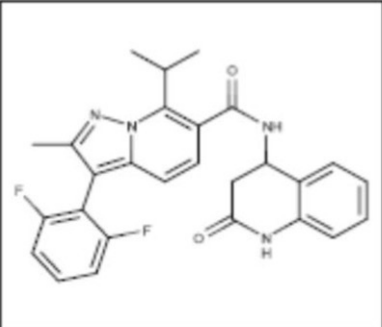
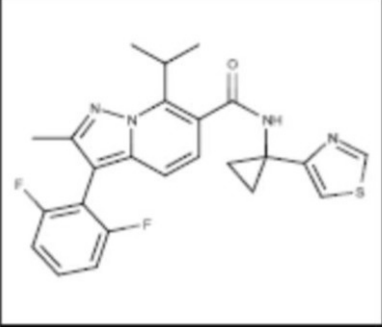
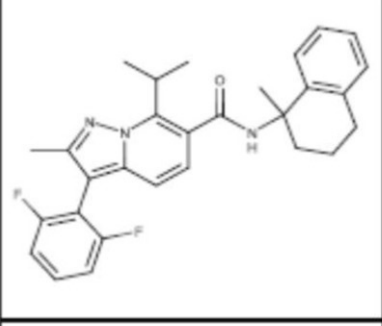
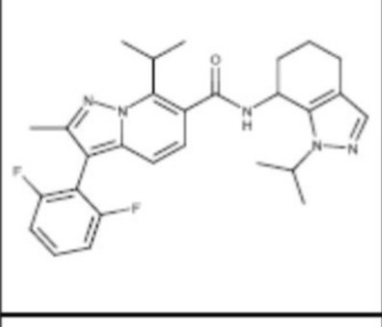
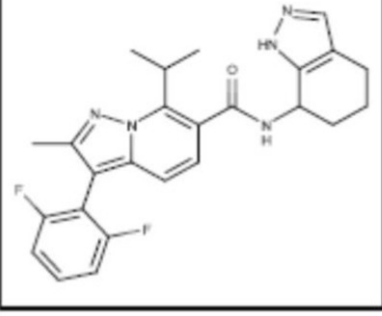
 141	
 142	
 143	
 144	
 145	

10

20

30

40

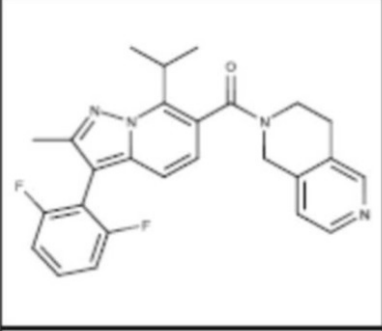
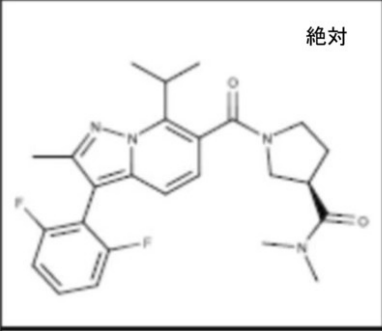
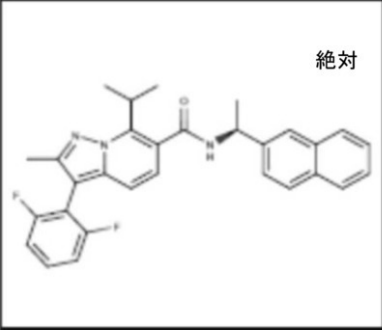
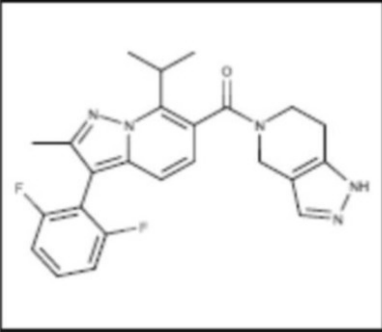
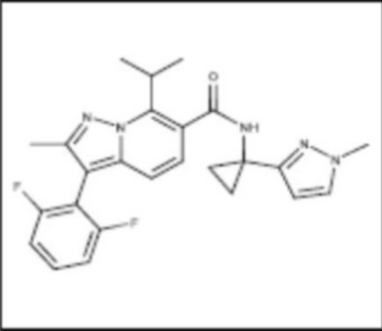
	146
	147
	148
	149
	150

10

20

30

40

 151	
絶対  152	
絶対  153	
 154	
 155	

10

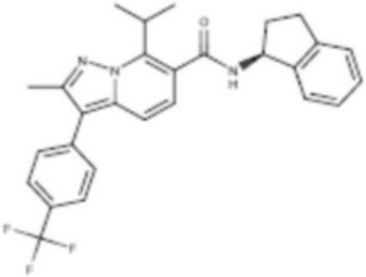
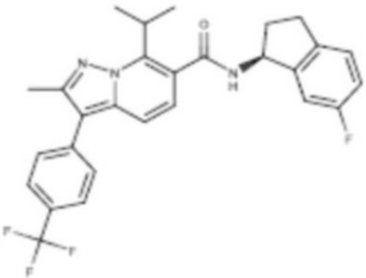
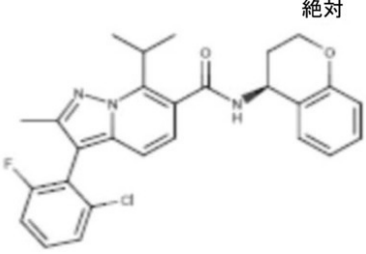
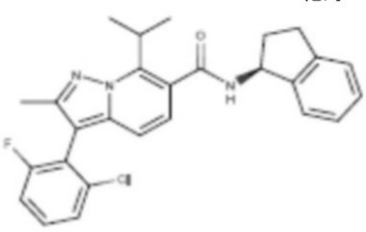
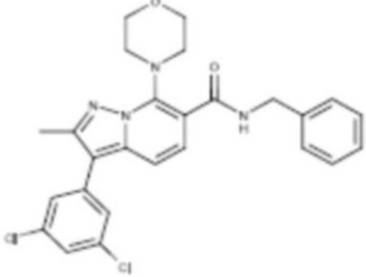
20

30

40

<p>絶対</p> <p>156</p>	
<p>絶対</p> <p>157</p>	10
<p>絶対</p> <p>158</p>	20
<p>絶対</p> <p>159</p>	30
<p>絶対</p> <p>160</p>	40

<p>絶対</p> <p>161</p>	
<p>絶対</p> <p>162</p>	10
<p>絶対</p> <p>163</p>	20
<p>絶対</p> <p>164</p>	30
<p>絶対</p> <p>165</p>	40

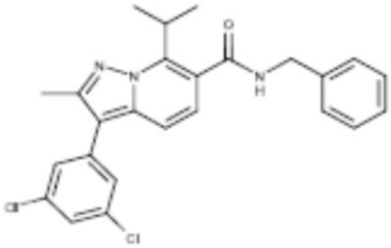
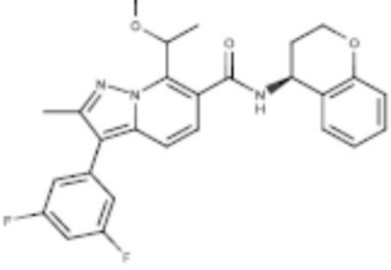
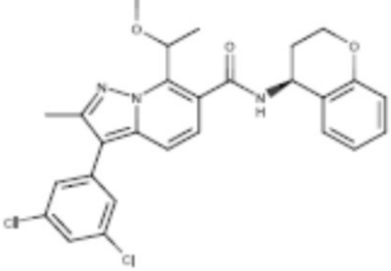
<p>絶対</p> 	166
<p>絶対</p> 	167
<p>絶対</p> 	168
<p>絶対</p> 	169
	170

10

20

30

40

	171
	172
	173

10

20

30

【0176】

(実施例16)

ディロフィラリア・イミティスの400～600匹のマイクロフィラリアを、RPMI培地および100% DMSO中で製剤化した試験化合物を含有するマイクロタイタープレートのウェルに添加した。プレートを37℃および5% CO₂に3日間保った。化合物の有効性を、DMSOのみを含有する対照ウェルの平均運動性と比較したマイクロフィラリアの運動性に基いて決定した。用量反応アッセイを行って、EC₅₀値を決定した。表1の以下の化合物が、ディロフィラリア・イミティスに対する活性を示した：2～4、8～10、14、15、20、25、32～39、113、124、156～159、161、162、164、165、168、170および172。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2019/040509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61P33/10 A61K31/437 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/125898 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 27 July 2017 (2017-07-27) Abstract; claim 1; pages 23-37, table 1; page 51, paragraph 2 to page 52, paragraph 1. -----	14, 15, 17
X	US 2016/333012 A1 (CHATTERJEE ARNAB KUMAR [US] ET AL) 17 November 2016 (2016-11-17) Abstract; claims 1, 14, 15; examples. -----	14, 15, 17
X	US 2011/195933 A1 (KATZ JASON D [US] ET AL) 11 August 2011 (2011-08-11) Abstract; claims 1, 19; page 65, example 147. ----- -/--	14, 15, 17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 August 2019		04/09/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Weisbrod, Thomas

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/040509

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/106102 A1 (KUEBBELER SUSANNE [DE] ET AL) 21 April 2016 (2016-04-21) Abstract; page 30, paragraph 460; pages 33-34, paragraph 484; claim 1. -----	1-20
A,P	WO 2019/002132 A1 (BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE]) 3 January 2019 (2019-01-03) Abstract; claim 1. -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/040509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017125898 A1	27-07-2017	AU 2017208948 A1	09-08-2018
		BR 112018014957 A2	16-04-2019
		CA 3012107 A1	27-07-2017
		CL 2018001881 A1	17-08-2018
		CN 108495853 A	04-09-2018
		EA 201891672 A1	28-12-2018
		EP 3405468 A1	28-11-2018
		JP 2019507122 A	14-03-2019
		KR 20180102587 A	17-09-2018
		PH 12018501489 A1	25-03-2019
		TW 201728325 A	16-08-2017
		US 2019030009 A1	31-01-2019
		WO 2017125898 A1	27-07-2017
		US 2016333012 A1	17-11-2016
CN 105164124 A	16-12-2015		
CY 1119727 T1	27-06-2018		
DK 2925757 T3	15-01-2018		
EP 2925757 A1	07-10-2015		
ES 2655030 T3	16-02-2018		
HR P20171998 T1	09-02-2018		
HU E037600 T2	28-09-2018		
JP 6298472 B2	20-03-2018		
JP 2016505529 A	25-02-2016		
LT 2925757 T	27-12-2017		
ME 03042 B	20-10-2018		
PL 2925757 T3	29-06-2018		
PT 2925757 T	09-01-2018		
SI 2925757 T1	31-01-2018		
TW 201429967 A	01-08-2014		
US 2015344471 A1	03-12-2015		
US 2016333012 A1	17-11-2016		
US 2018230145 A1	16-08-2018		
UY 35146 A	30-06-2014		
WO 2014078802 A1	22-05-2014		
US 2011195933 A1	11-08-2011	EP 2320737 A1	18-05-2011
		US 2011195933 A1	11-08-2011
		WO 2010017046 A1	11-02-2010
US 2016106102 A1	21-04-2016	AR 096393 A1	30-12-2015
		BR 112015028768 A2	25-07-2017
		CN 105392365 A	09-03-2016
		EP 2999338 A1	30-03-2016
		ES 2642766 T3	20-11-2017
		JP 2016523840 A	12-08-2016
		US 2016106102 A1	21-04-2016
		WO 2014187928 A1	27-11-2014
WO 2019002132 A1	03-01-2019	TW 201904961 A	01-02-2019
		UY 37789 A	31-01-2019
		WO 2019002132 A1	03-01-2019

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

2 . P L U R O N I C

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 ロング アラン

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 5 4 2 フラワリー ブランチ スチュアート ドライヴ
5 9 1 4

(72)発明者 リー ヒョン

アメリカ合衆国 ジョージア州 3 0 0 2 2 アルファレッタ ウィンダム ウェイ 1 0 8 7 5

(72)発明者 クールマン ハネス フィエプロ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ アン デル リス ゲオルグ - シンバイン シュト
ラーゼ 6 6

Fターム(参考) 4C065 AA03 BB05 CC01 DD02 EE02 HH08 JJ08 KK03 LL01 PP07

PP16 PP18 QQ05

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 MA17 MA21 MA22 MA23

MA28 MA35 MA37 MA41 MA52 MA63 MA66 NA14 ZB39