

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成22年2月25日(2010.2.25)

【公表番号】特表2001-506616(P2001-506616A)

【公表日】平成13年5月22日(2001.5.22)

【出願番号】特願平10-526236

【国際特許分類】

A 0 1 N 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 31/025 (2006.01)

A 6 1 K 31/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/17 (2006.01)

A 6 1 K 31/215 (2006.01)

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 K 31/7048 (2006.01)

A 6 1 P 33/12 (2006.01)

【F I】

A 0 1 N 47/34 C

A 6 1 K 31/025

A 6 1 K 31/09

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/215

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/661

A 6 1 K 31/7048

A 6 1 P 33/12

【誤訳訂正書】

【提出日】平成21年12月18日(2009.12.18)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

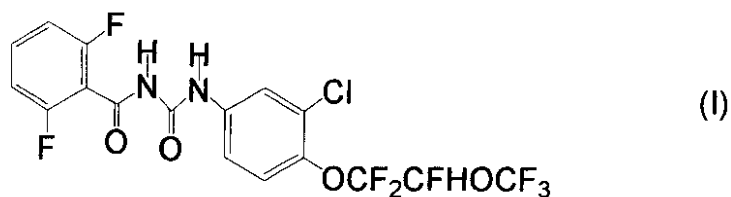
【書類名】明細書

【発明の名称】定温動物の寄生体の全身制御のための組成物

【特許請求の範囲】

【請求項1】有効量の式(I)の1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア：

【化1】



及び医薬的に許容できる担体を含む定温動物寄生体の全身制御のための組成物。

【請求項2】担体が液体又は固体である請求項1記載の組成物。

【請求項3】液体担体が、水、N-メチルピロリドン、植物油、グリコールから選ば

れる請求項2記載の組成物。

【請求項4】 固体担体が、タルク、クレー、粉末状糖蜜、セルロース及びその誘導体、ラクトース、スターチ、コロイド状シリカ、マグネシウムステアレート、ステアリン酸から選ばれる請求項2記載の組成物。

【請求項5】 他の駆虫薬又は他の生物学的に活性な物質を含有する請求項1～4いずれか1項記載の組成物。

【請求項6】 駆虫薬が、殺虫剤、駆除剤、虫下しである請求項5記載の組成物。

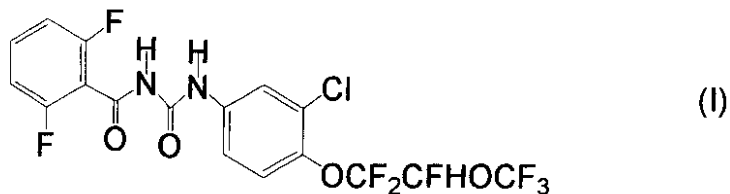
【請求項7】 殺虫剤及び/又は駆除剤が、クロルピリフォス、クマホス、ジクロルボス、ダイアジノン、ジメトエート、フェンチオン、マラチオン及び他の有機リン系生成物；リンデン、ニコチン、ロテノン、天然ピレトリネス及び合成ピレトロイド；アベルメクチン、ミルベマイシン及びそれらの誘導体、フェノキシカルブ、ピリプロキシフェン、ジオフェノラン、1-(5-クロロ-4-ベンチニルオキシ)-4-フェノキシベンゼン及び若ホルモン活性を有する他の生成物；イミダクロプリド、アセトアミプリド、ニテンピラム、フィプロニルである請求項6記載の組成物。

【請求項8】 生物学的に活性な物質が、薬剤、成長促進剤、ビタミン、無機塩である請求項5記載の組成物。

【請求項9】 定温動物寄生体の全身制御のための請求項1～8いずれか1項記載の組成物の使用。

【請求項10】 式(1)の化合物：

【化2】



の定温動物寄生体の全身制御のための使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、有効量の特定のアリールベンゾイルウレアを含有する定温動物寄生体の全身制御（systemic control）のための組成物に関する。

特に本発明は、有効量の1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア及び医薬的に許容できる担体を含有する組成物及び定温動物寄生体の全身制御のためのそれらの使用に関する。

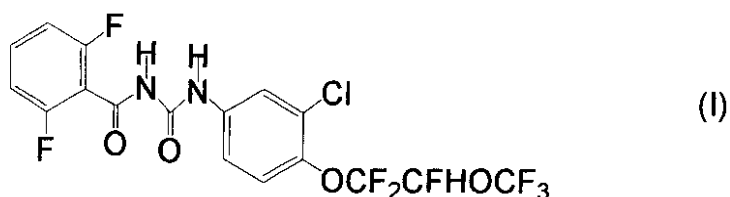
本発明はまた、定温動物寄生体の全身制御のための1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア自体の使用に関する。

【0002】

欧州特許第271.923号明細書には、式(1)の1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア；

【0003】

【化3】



【0004】

に対応する化合物が高い殺虫剤活性を有するものとして記載されている。

前記特許はまた、侵襲された領域の表面に、式(I)の化合物それ自体又は適当な組成物の形態で分配することを含有する、有害な虫により引き起こされる侵襲(infestation)と戦う方法を開示している。この方法は、農耕地、盆地及び水路、工業用及び市民用敷地の処理に効果的であるが、その有用性は、式(I)の化合物を獣医学及び畜産分野において、例えば、ノミ、ダニ、シラミ等の寄主の血を吸うことにより摂食する寄生体から家畜を保護するために適用する場合に限定されている。

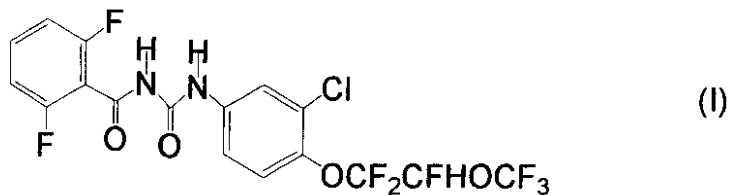
本件出願人は、式(I)の化合物が、そのまま、又は、好ましくは、適当な医薬的に許容できる組成物により動物の血に全身に運搬されるとき、外寄生生物(ectoparasite)及び内寄生生物(endoparasite)から定温動物を保護するのに驚く程効果的であることを見いだした。

また、式(I)の化合物が、哺乳類及び鳥類に急性及び慢性の非常に低い経口毒性を有し、突然変異源及びテトラゲン(tetragen)効果を有さず、脂肪組織において蓄積する傾向を有さないことが分かったので、式(I)の化合物の使用がまた、特に効果的であると同時に、治療する動物に安全かつ無害である。

それ故、本発明は、有効量の式(I)の1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア：

【0005】

【化4】



【0006】

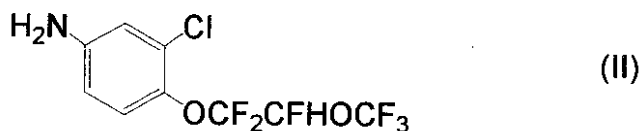
及び医薬的に許容できる担体を含有する組成物に関する。

前記組成物を、定温動物寄生体の全身制御に使用することができる。

式(I)の化合物は、式(II)の3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)-アニリン：

【0007】

【化5】

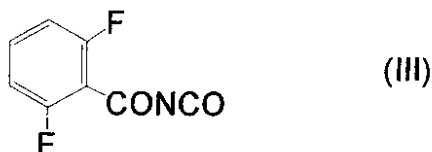


【0008】

と式(III)の2,6-ジフルオロベンゾイルイソシアネート：

【0009】

【化6】



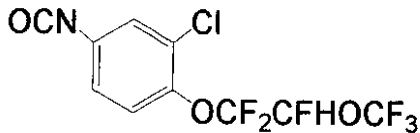
【0010】

との反応を含む方法により製造することができる。

また、式(I)の化合物は、式(IV)の3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニルイソシアネート：

【0011】

【化 7】



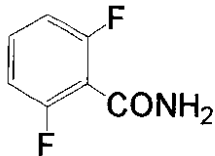
(IV)

【 0 0 1 2 】

と式(V)の2,6-ジフルオロベンズアミド：

【 0 0 1 3 】

【化 8】



(V)

【 0 0 1 4 】

との反応を含む方法により製造することができる。

上述の方法は、無水環境において、及び不活性溶媒の存在下において、0 から反応混合物の沸点の範囲の温度で行われる。

目的に合う不活性溶媒の例としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素；例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等の塩素化炭化水素；例えば、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテルがあげられる。

式(III)及び(V)の化合物は、文献に記載の周知の方法により製造することができる。式(V)の化合物はまた、商業的に入手することができる。

式(II)の化合物は、例えば、欧州特許第271.923に記載されているようにして製造することができる。

【 0 0 1 5 】

式(IV)の化合物は、式(II)の化合物及びホスゲンから出発して、例えば、Blatt, "Organic Synthesis" (1959), Collective Vol. 2, pages 453-455, John Wiley Ed., New Yorkに記載の方法と類似の方法により製造することができる。

本発明の目的に使用できる担体は、投与方法により液体又は固体であり得る。実際、上述の組成物は、例えば、経口又は経皮的な投与等により保護される動物の血液に投与できる任意の形態で投与することができる。

本発明の目的に合う担体は、治療される動物に有害な影響を与えず、適用方法又は所望の結果に悪影響を与えないものである。

本発明の目的のために使用できる液体の担体の例は、水、N-メチルピロリドン、植物油、グリコール等である。

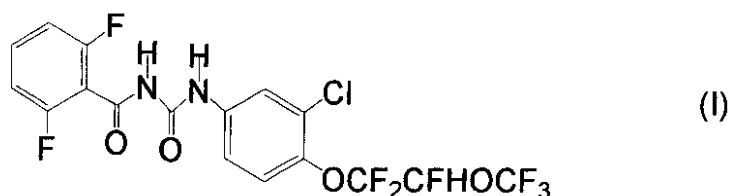
本発明のために使用できる固体の担体の例は、タルク、クレー、粉末状糖蜜、セルロース及びその誘導体、ラクトース、スターチ、コロイド状シリカ、マグネシウムステアレート、ステアリン酸等である。

式(I)の化合物はまた、治療される動物にそのまま投与することができる。

式(I)の1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)ウレア；

【 0 0 1 6 】

【化 9】



【 0 0 1 7 】

の使用はそれ故、定温動物寄生体の全身制御のための本発明の範囲に含まれる。

経口投与は、式(I)の化合物それ自体又は適当な担体を配合して、食物又は飲料水中で混合することにより、又はロングドリンクス(long drinks)、錠剤又はカプセル等の形態で投与することにより行うことができる。

式(I)の化合物が動物の食物に添加剤として投与される場合、式(I)の化合物が液体又は固体担体中で分散している“プレミックス”を調製するのが便利である。その後“プレミックス”は、例えば、慣用のミキサーを使用して食物中に分散される。

式(I)の化合物を飲料水に添加剤として又はロングドリンクスとして投与する場合、懸濁性組成物を使用するのが便利である。この組成物は、例えば、水と混合した濃厚懸濁液又は水と混合して懸濁される乾燥製剤であり得る。いずれの場合でも、微細に粉碎した形態の式(I)の化合物を有するのが好ましい。

【 0 0 1 8 】

式(I)の化合物は、医薬業務において従来使用されてきた方法により、カプセル又は錠剤に容易に処方することができる。ゼラチンカプセルは、有効成分(本件の場合、式(I)の化合物)及び、例えば、コロイド状シリカ、ラクトース、スターチ、セルロースの誘導体、マグネシウムステアレート、ステアリン酸等の固体担体を含有する。これらの担体を使用して錠剤を製造することもできる。錠剤及びカプセルのいずれも、ある期間、例えば数時間、有効成分を連続的に放出するために、徐放性の薬剤として製造することができる。

経皮投与は、薬学及び獣医学業務において通常使用されている方法による皮下、真皮、筋肉間又は静脈内注入により便利に行うことができる。

経皮投与はまた、治療される動物の表皮を通して式(I)の化合物を吸収することにより行うことができる。この吸収は、浸入、湿潤、スプレー、粉末化、塗沫等により治療される動物の表面治療の結果として起こる。

経皮投与を注射により行う場合、微粉末状の式(I)の化合物を、医薬的に許容できる液体担体の組成物中に懸濁することにより、注入可能な懸濁液を便利に調製することができる。本発明の目的に使用できる液体の担体としては、例えば、ピーナツ油、コーン油等の植物油；ポリエチレングリコール等のグリコール等；水等があげられる。

【 0 0 1 9 】

注入可能な懸濁液並びにロングドリンクス又は飲料水中に投与した懸濁液中において、例えば、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、増粘剤、界面活性剤等の生理学的に相溶性のアジュバントの存在を有するのが必要であり得る。

本発明の目的に使用できる乳化剤の例は、ドデシルベンゼンスルホネート及びトルエンスルホネートの塩、エチレンオキシド及びアルキルフェノールの付加物、オレイン酸又はステアリン酸のエステル等があげられる。

本発明の目的に使用できる分散剤の例としては、ナフタレンスルホネート、リグニンスルホネート、脂肪アルコールのスルフェート等があげられる。

本発明の目的に使用できる増粘剤の例としては、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギナート等があげられる。

使用できる界面活性剤の例としては、レシチン、ポリオキシエチレンソルビタンのエステル等があげられる。

【 0 0 2 0 】

本発明の組成物は、式(I)の化合物に加えて、例えば、他の殺虫剤、駆除剤、駆虫剤(an

thelmintheics)等の他の虫くだし(antiparasitic agents)を含有することができる。

本発明の目的に使用できる殺虫剤及び／又は駆除剤の例としては、クロルピリフォス、クマホス、ジクロルボス、ダイアジノン、ジメトエート、フェンチオン、マラチオン及び他の有機リン系生成物(phosphorganic products)；リンデン、ニコチン、ロテノン、天然ピレトリン(es)及び合成ピレトロイド(pyrethroids)；アベルメクチン(ivermectin)、ミリベマイシン(milbemycin)及びそれらの誘導体、フェノキシカルブ(fenoxycarb)、ピリプロキシフェン(pyriproxyfen)、ジオフェノラン(diofenolan)、1-(5-クロロ-4-ペンチルオキシ)-4-フェノキシベンゼン及び若ホルモン活性を有する他の生成物；イミダクロプリド(imidacloprid)、アセトアミプリド(acetamiprid)、ニテンピラム(nitenpyram)、フィプロニル(fipronil)があげられる。

本発明の組成物は、式(1)の化合物に加えて、例えば、薬剤、成長促進剤、ビタミン、無機塩等の他の生物学的に活性な物質を含有することができる。

【0021】

本発明の組成物又は式(1)の化合物自体を使用して効果的にコントロールすることができる定温動物寄生体は、以下のとおりである：

Mesostigmata, Sarcoptiformes, Trombidiformes及びOnychychopalpida亜目に属するダニ；

Anoplura及びMallophaga目に属するシラミ；

Ixodidae及びArgasidaeファミリーに属するダニ；

Pulicidae及びCeratophyllidaeファミリーに属するノミ；

種々のタイプの虫；

Triatoma及び他のHeteroptera；

Brackycera, Cyclorrhapha及びNematocera亜目に属する双翅目；

Nematoda, Acantocephala, Cestoidea, Trematoda群に属する蠕虫；

Coccidia目及びTrypanosomatidae, Trichomonadidae及びEndamoebidaeファミリーに属する原生動物；

本発明の組成物又は式(1)の化合物自体を使用して処置することができる定温動物は、ヒトを除いた、畜牛、ウマ、ヒツジ、ヤギ、家禽、ブタ、イヌ及びネコ等の家畜があげられる。

【0022】

本発明はまた、定温動物の全身制御のための上述の組成物の使用に関する。

式(1)の化合物の投与量は、そのまま又は上述の組成物を使用して投与するにしても、投与方法、侵襲の型及び程度、年齢、健康状態、治療される動物の体重、治療頻度、所望の効果等の種々のファクターに依存して変化し得る。一般的に、治療される動物の体重のkgあたり0.01mg～1000mg、好ましくは体重の0.1mg～100mgの式(1)の化合物の投与量は、治療される動物の健康を予め判断せずに寄生体を根絶するのに十分である。

本発明及びその態様をさらに理解するために幾つかの具体例を提供するが、いずれにせよ本発明の範囲を限定するものではない。

【0023】

実施例1

式(11)の3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)アニリンの製造

2-クロロ-4-アミノフェノール(1.44g, 10mmole)、ジメチルスルホキシド(20 ml)、トルエン(20 ml)及び粉末状炭酸カリウム85% (100 mg)を含有する混合物中で、パーフルオロメチルビニルエーテル(1.66g, 10mmole)を、窒素下、0℃において、100mlフラスコ中に吹き込んだ。

混合物を0℃において3.5時間攪拌し続けた。その後、水(100 ml)を注いで、混合物をエチルエーテルで抽出した。有機抽出物を、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過及び濃縮して3gの式(11)のアニリンを得た。

以下の分光分析結果を得た：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.28-6.4 (m, 3H); 6.3-5.69 (dt 1H); 3.58 (bs, 2H)

【0024】

実施例2

1-[3-クロロ-4-(1,1,2-トリフルオロ-2-トリフルオロメトキシエトキシ)フェニル]-3-(2,6-トリフルオロベンゾイル)ウレア[化合物(1)]

実施例1に記載されているようにして得られた式(II)のアニン(22.7g, 73.3 mmol)を、窒素雰囲気下に維持した500mlフラスコ中の無水クロロベンゼン(60 ml)に溶解させた。

式(III)の2,6-ジフルオロベンゾイルイソシアネート(13.4g, 73.3 mmol)の無水クロロベンゼン溶液(40 ml)を、室温で全混合物を攪拌しながら上述の溶液に滴下した。

100 に加熱した後12時間攪拌し続けた。その後、混合物を0 に冷却し、形成した固形物質を濾過した。さらに、その固形物質を冷ヘキサンで洗浄し、窒素下で乾燥した。

融点172~174 の式(1)の化合物30.5gを得た(61.92 mmol)。

【0025】

実施例3

食物添加剤としての化合物(1)の製造

実施例2に記載されているようにして得られた化合物(1)及びクレーを以下の重量%:

化合物(1) 5重量%;

クレー 95重量%

で含有する固体混合物を製造した。

さらに、上述の混合物を微細に粉砕し、すりつぶすことにより再混合した。このようにして得られた組成物を、治療される動物の食物を形成する食料と混合した。

【0026】

実施例4

錠剤の形態の化合物(1)の製造

常法により、微細に粉砕した化合物(1)(100mg)、コロイド状シリカ(0.2mg)、マグネシウムステアレート(5mg)、微晶質セルロース(275mg)、スターチ(11mg)及びラクトース(98.8mg)をそれぞれ含有する錠剤を製造した。

有効成分を20~200mg量含有する錠剤を同様にして製造することができる。

【0027】

実施例5

ゼラチンカプセル中の化合物(1)の製造

硬質ゼラチン2部を含有する標準カプセルを、ラクトース(150mg)、セルロース(50mg)、マグネシウムステアレート(6mg)及び微細に粉砕した形態の化合物(1)(25mg)の混合物で充填した。

5~50mgで変化する有効成分を含有するカプセルを同様にして製造することができる。

【0028】

実施例6

ノミをコントロールするための化合物(1)の全身作用

*Ctenocephalides felis*種に属し、2つの個体の2つの群に細分されるノミを、4匹のイヌに寄生させた。

1つのグループ(C1及びC2)は、実施例3に記載されているようにして得られた組成物の毎日の食事に加えて、体重kg当たり5mgの化合物(1)を毎日経口的に10日間連続して投与することにより処置した。

第二のイヌのグループ(C3及びC4)はコントロールとして使用し、第一グループと同じ食事を与えたが、化合物(1)は添加しなかった。

処置後3、8及び10日、侵襲に使用したノミの卵を、処置中イヌを飼っていたオリの下に敷いた紙の上に集めた。卵を数え、人工培地の上に置き、インキュベートした。出現したノミのさなぎ及び成体の数を計測し、表1に示した。

【0029】

【表 1】

動物	処置後の日								
	3			8			10		
	u(1)	p(2)	a(3)	u(1)	p(2)	a(3)	u(1)	p(2)	a(3)
C1	328	0	0	126	0	0	73	0	0
C2	206	0	0	18	0	0	13	0	0
C3	520	338	322	339	263	241	148	137	122
C4	930	539	358	527	430	398	301	258	208

u(1) : 卵

p(2) : さなぎ

a(3) : 成体