(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201210489 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100126534 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 27 日
(51)Int. Cl.： *A01N43/80 (2006.01)* *A01N43/72 (2006.01)*
A01N43/26 (2006.01)
(30)優先權：2010/07/30 日本 2010-171787
(71)申請人：住友化學股份有限公司 (日本) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED (JP)
日本
(72)發明人：井狩薰 IKARI, KAORI (JP)
(74)代理人：洪武雄；陳昭誠
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 65 頁

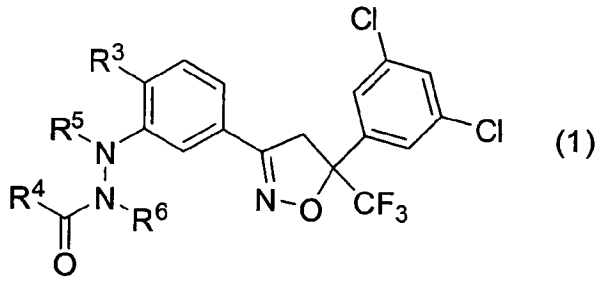
(54)名稱

動物外部寄生生物防治劑

ANIMAL ECTOPARASITE-CONTROLLING AGENT

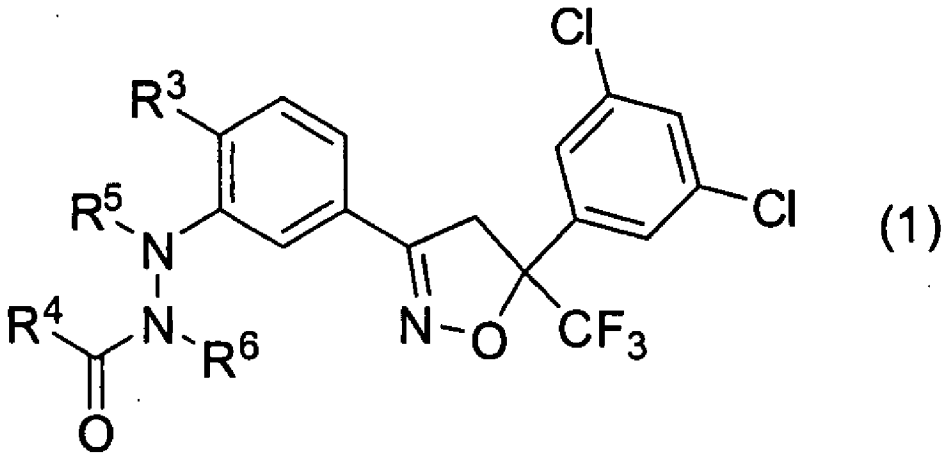
(57)摘要

本發明提供一種動物外部寄生生物防治劑，係含有下述式(1)表示的醯肼化合物為活性成分：



(1)

式中 R^3 表示氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基或氫原子；R^5 與 R^6 可以是相同或不相同，各分別表示甲基或氫原子；以及 R^4 表示經 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 烷基，該防治劑對動物外部寄生生物表現優異的防治效果。



(1)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201210489 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100126534 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 27 日
(51)Int. Cl.： *A01N43/80 (2006.01)* *A01N43/72 (2006.01)*
A01N43/26 (2006.01)
(30)優先權：2010/07/30 日本 2010-171787
(71)申請人：住友化學股份有限公司 (日本) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED (JP)
日本
(72)發明人：井狩薰 IKARI, KAORI (JP)
(74)代理人：洪武雄；陳昭誠
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 65 頁

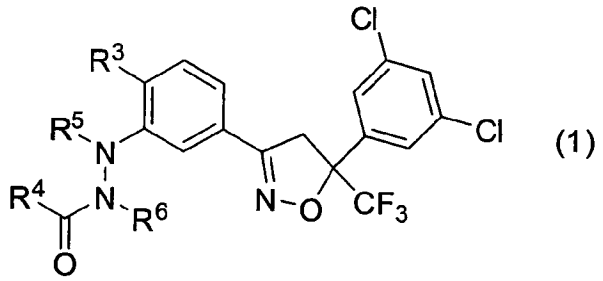
(54)名稱

動物外部寄生生物防治劑

ANIMAL ECTOPARASITE-CONTROLLING AGENT

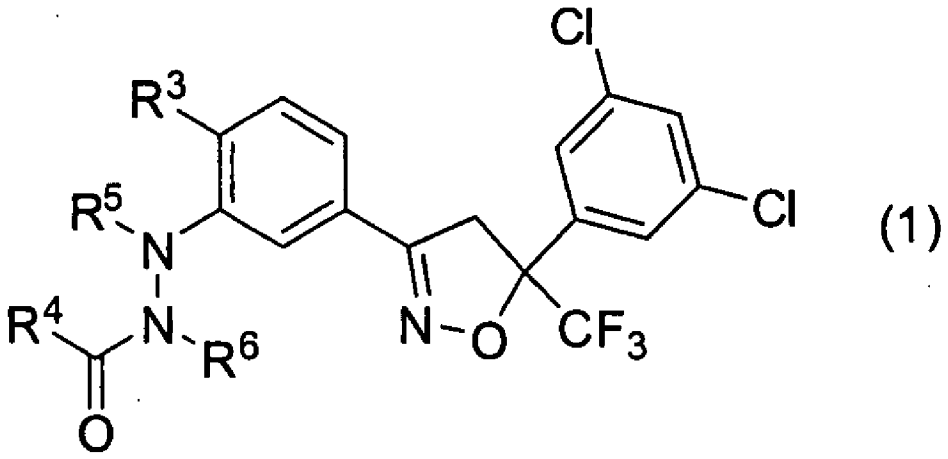
(57)摘要

本發明提供一種動物外部寄生生物防治劑，係含有下述式(1)表示的醯肼化合物為活性成分：



(1)

式中 R^3 表示氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基或氫原子；R^5 與 R^6 可以是相同或不相同，各分別表示甲基或氫原子；以及 R^4 表示經 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 烷基，該防治劑對動物外部寄生生物表現優異的防治效果。



(1)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於動物外部寄生生物防治劑及動物外部寄生生物防治方法。

【先前技術】

到目前為止，已發現用於防治寄生於動物外皮或毛髮或其附近的生物的各種不同化合物，並已開發應用於防治寄生生物的方法，包括將含有這些化合物的藥劑施用在動物體表面或經口服用(參照例如專利文獻 1)。但是，常用的化合物並不一定有足夠的效力，所以尚有需求含有更有效力的化合物的動物寄生生物防治劑。

[先前參考文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1] JP-A-2003-313104

【發明內容】

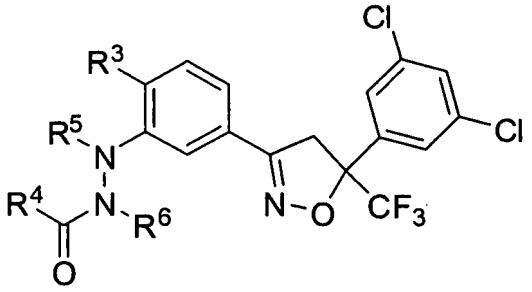
本發明的目的是提供一種有優異的防治效力的動物外部寄生生物防治劑。

本發明者等為了要達成上述目的以及精心研究，終於發現含有下述式(1)表示的醯肼(hydrazide)化合物為活性成分的藥劑對動物外部寄生生物表現優異的防治效果，以及達成本發明。

即，本發明包含下述：

[1] 一種動物外部寄生生物防治劑(以下簡稱為「本發明的防治劑」)，係含有下述式(1)表示的化合物(以下

簡稱為「本醯胼化合物」)為活性成分：



(1)

式中 R^3 表示氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基或氫原子；

R^5 與 R^6 可以是相同或不相同，各分別表示甲基或氫原子；以及

R^4 表示經 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 烷基。

[2] 如[1]所述的動物外部寄生生物防治劑，其式(1)中的 R^6 是氫原子。

[3] 如[1]或[2]所述的動物外部寄生生物防治劑，其式(1)中的 R^3 是氯原子。

[4] 如[1]至[3]任一項所述的動物外部寄生生物防治劑，其式(1)中的 R^5 是氫原子。

[5] 如[1]至[3]任一項所述的動物外部寄生生物防治劑，其式(1)中的 R^5 是甲基。

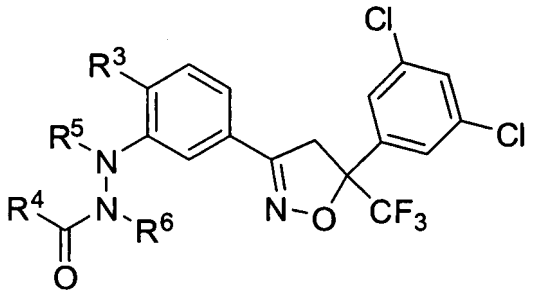
[6] 如[1]至[5]任一項所述的動物外部寄生生物防治劑，係為口服製劑或皮膚外用製劑的形式。

[7] 如[1]至[5]任一項所述的動物外部寄生生物防治劑，係為液狀製劑形式。

[8] 如[1]至[5]任一項所述的動物外部寄生生物防治劑，係為膠囊製劑、片狀製劑或可咀嚼性片劑的形式。

[9] 如[1]至[8]任一項所述的動物外部寄生生物防治劑，其動物外部寄生生物是跳蚤或壁蝨。

[10] 一種動物外部寄生生物的防治方法，係包括將式(1)表示的醯肼化合物的有效量施用至動物。



式中 R^3 表示氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基或氫原子；

R^5 與 R^6 可以是相同或不相同，各分別表示甲基或氫原子；以及

R^4 表示經 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 烷基。

[11] 如[10]所述的動物外部寄生生物的防治方法，係將醯肼化合物經口投藥。

[12] 如[10]所述的動物外部寄生生物的防治方法，係將醯肼化合物外用施用至皮膚。

[13] 如[12]所述的動物外部寄生生物的防治方法，係將醯肼化合物以點施(spot-on)或澆淋(pour-on)施用。

[14] 如[10]至[13]任一項所述的動物外部寄生生物的防治方法，其中動物為狗或貓。

[15] 如[10]至[13]任一項所述的動物外部寄生生物的防治方法，其中動物為牛、馬、豬或羊。

[16] 如[10]至[15]任一項所述的動物外部寄生生物的防

治方法，其動物外部寄生生物為跳蚤或壁蝨。

[發明的效果]

本發明的防治劑對動物外部寄生生物有優異的防治效果。

【實施方式】

[具體的詳細說明]

本文使用的「C1-C6 的烷氧基」之例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1-乙基丙氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、己氧基、1-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1,1-二甲基丁氧基及1,3-二甲基丁氧基。

本文使用的「C1-C6 烷基」之例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、1,1-二甲基丁基以及1,3-二甲基丁基。

本醯胼化合物之例包含下述醯胼化合物：

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是甲基、乙基、氟原子、氯原子或溴原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是乙基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是溴原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C4 烷氧基取代之甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是甲氧基甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 乙氧基甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^5 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^5 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^5 是氫原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^5 是甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子以及 R^5 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子以及 R^5 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子以及 R^5 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子以及 R^5 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子、R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氫原子、R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是甲基，R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是乙基，R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子，R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子，R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是溴原子，R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子，R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氫原子，R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是甲基，R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是乙基，R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子，R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子，R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是溴原子，R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氫原子，R^5 是氫原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是甲基，R^5 是氫原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是乙基，R^5 是氫原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子，R^5 是氫原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子，R^5 是氫原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是溴原子，R^5 是氫原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氫原子，R^5 是甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是甲基，R^5 是甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是乙基，R^5 是甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子，R^5 是甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子，R^5 是甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是溴原子，R^5 是甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^5 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^5 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5 是氫原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5 是甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是甲氧基甲基以及 R^5 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是甲氧基甲基以及 R^5 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是甲氧基甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是甲氧基甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是甲氧基甲基，R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是甲氧基甲基，R^5 是甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是甲氧基甲基，R^5 是氫原子以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^4 是甲氧基甲基，R^5 是甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子以及 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子以及 R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子，R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^5 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子，R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^5 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子，R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^5 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子，R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^5 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子，R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子，R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子，R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基以及 R^6 是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氟原子、氯原子或溴原子，R^4 是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5 是氫原子以及 R^6 是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3 是氯原子，R^4 是經

C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5是氫原子以及R^6是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中R^3是氟原子、氯原子或溴原子，R^4是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5是甲基以及R^6是氫原子；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3是氯原子，R^4是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5是甲基以及R^6是氫原子；

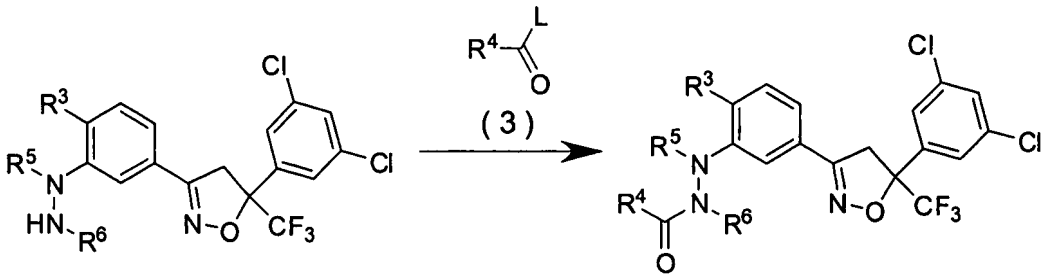
式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3是氯原子，R^4是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5是氫原子以及R^6是甲基；

式(1)表示的醯胼化合物，其中 R^3是氯原子，R^4是經 C1-C6 烷氧基取代之甲基，R^5是甲基以及R^6是甲基。

以下說明製造本醯胼化合物的方法。

本醯胼化合物可由例如以下 1 至 3 的製造方法製造。

製造方法 1：



本醯胼化合物可將化合物(2)與化合物(3)反應以及製造：

式中R^3，R^4，R^5，R^6如同上述，L 表示羥基或氯原子。

該反應通常是在溶媒中實施。

在該反應中所用的溶媒的例子包括醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及 1,4-二

噁烷(1,4-Dioxane)；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；腈類例如乙腈；芳香族烴類例如甲苯及二甲苯；酯類例如乙酸乙酯；亞碸類例如二甲亞碸；環丁碸(sulfolane)；鹵化烴類例如 1,2-二氯乙烷、三氯甲烷及氯苯；以及這些的混合物。

當 L 為氯原子時，該反應通常是在鹼的存在下實施。

該反應中使用的鹼的例可舉：鹼金屬氫化物例如氫化鈉；碳酸鹽例如碳酸鉀；鹼金屬烷氧化物例如第三丁氧化鉀；以及有機胺類例如三乙胺及吡啶。

當 L 為氫氧基時，該反應是在縮合劑的存在下實施。

在該反應中使用的縮合劑的例子包括二環己基碳二亞胺(dicyclohexylcarbodiimide)及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺氯化氫(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride)。

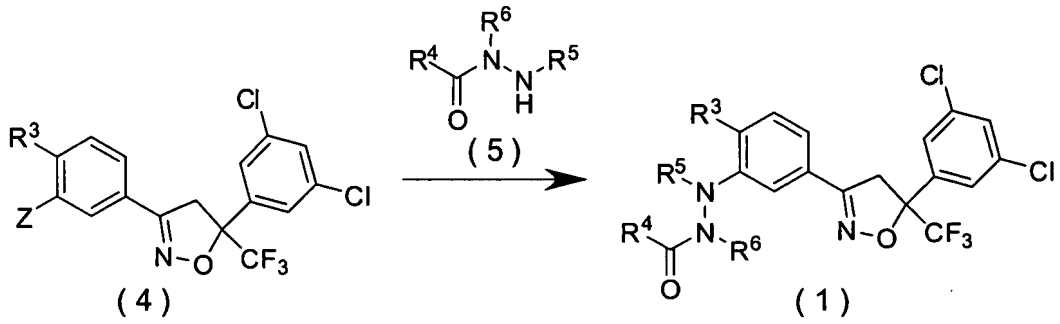
在該反應中，對 1 莫耳的化合物(2) 所用的化合物(3)的量通常是 1 至 10 莫耳，以及對 1 莫耳的化合物(2)所用的鹼或縮合劑的量通常是 1 至 10 莫耳。

反應溫度通常是在 0 至 100℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 24 小時的範圍。

反應完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離本醯胼化合物。所分離的本醯胼化合物可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

製造方法 2：

本醯胼化合物可以將化合物(4)與化合物(5)反應以製造：



式中 R^3，R^4，R^5，R^6 如同上述，Z 表示脫離基，例如氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、甲烷磺醯氧基、對甲苯磺醯基氧基與三氟甲烷磺醯基氧基。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷(1,4-Dioxane)；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；腈類例如乙腈；芳香族烴類例如甲苯及二甲苯；酯類例如乙酸乙酯；亞碸類例如二甲亞碸；環丁碸；鹵化烴類例如 1,2-二氯乙烷、三氯甲烷及氯苯；以及這些的混合物。

該反應可以在鹼的存在下實施。

在該反應中所用的鹼包括鹼金屬氫化物例如氫化鈉；碳酸鹽例如碳酸鉀；鹼金屬烷氧化物例如第三丁氧化鉀；以及有機胺例如三乙胺及吡啶。

在反應中，對 1 莫耳的化合物(4)所用的化合物(5)的量通常是 1 至 5 莫耳，對 1 莫耳的化合物(4)所用的鹼量通常是 1 莫耳至 5 莫耳。

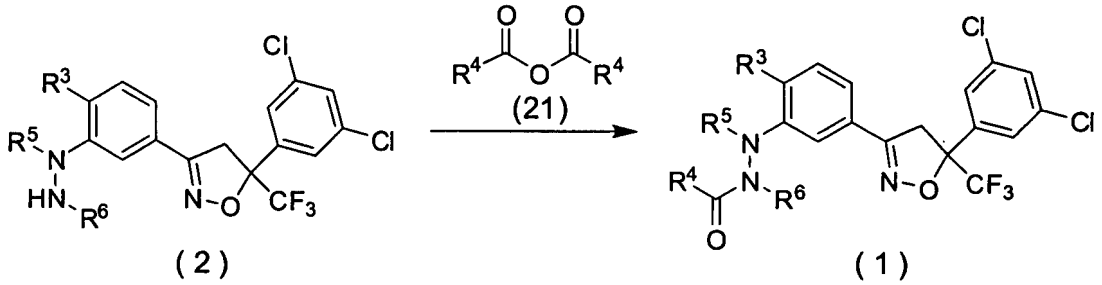
反應溫度通常是在 0 至 100℃之範圍，反應時間通常是在 0.1 至 24 小時的範圍。

反應完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離本醯胼化合物。所分離的本醯胼化合物可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

另外，該反應可以如參考文獻所述之一般的過渡金屬觸媒的偶合反應予以實施。

製造方法 3

本醯胼化合物可將化合物(2)與化合物(21)反應以製造：



式中 R^3，R^4，R^5，R^6如同上述定義。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷(1,4-Dioxane)；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；腈類例如乙腈；芳香族烴類例如甲苯及二甲苯；酯類例如乙酸乙酯；亞碸類例如二甲亞碸；環丁碸；鹵化烴類例如 1,2-二氯乙烷、三氯甲烷及氯苯；以及這些的混合物。

該反應可以在鹼的存在下實施。

在該反應中所用的鹼包括鹼金屬氫化物例如氫化鈉；碳酸鹽例如碳酸鉀；鹼金屬烷氧化物例如第三丁氧化鉀；以及有機胺例如三乙胺及吡啶、4-(二甲胺基)吡啶及咪唑。

在反應中，對 1 莫耳的化合物(2)所用的化合物(21)的量通常是 1 至 10 莫耳，如適合，則可做為溶媒。如有需要上述的鹼時，對 1 莫耳的化合物(2)所用的鹼量通常是 1 莫耳至 10 莫耳。

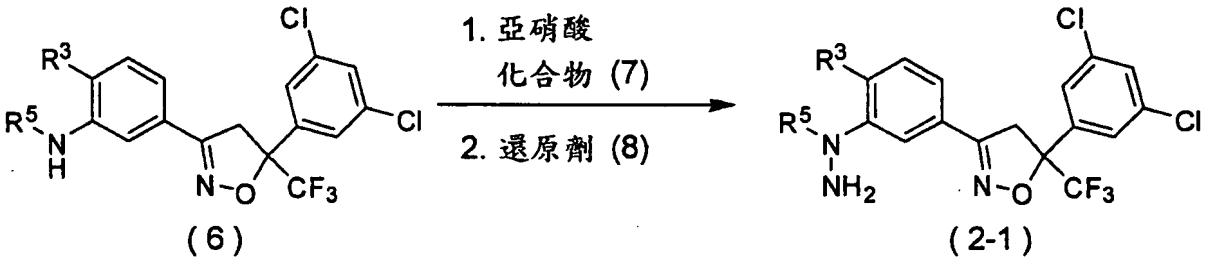
反應溫度通常是在 0 至 100℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 24 小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離本醯胼化合物。所分離的本醯胼化合物可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

以下說明用於製造本醯胼化合物的中間體的製造方法：

參考製造例 1：

化合物(2)中的 R^6 是氫原子、即化合物(2-1)可以將化合物(6)與亞硝酸化合物(7)反應，然後將反應混合物與還原劑(8)反應以製造：



(6)　　(2-1)

式中 R^3 及 R^5 如同上述定義。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括水；醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及1,4-二噁烷(1,4-Dioxane)；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；腈類例如乙腈；芳香族烴類例如甲苯及二甲苯；酯類例如乙酸乙酯；亞碸類例如二甲亞碸；環丁碸；鹵化烴類例如 1,2-二氯乙烷、三氯甲烷及氯苯；以及這些的混合物。

該反應所使用的亞硝酸化合物(7)的例包括亞硝酸鹽例如亞硝酸鈉及亞硝酸酯例如亞硝酸乙酯。

該反應所使用的還原劑(8)的例包括亞硫酸鹽例如亞硫酸鈉；金屬例如鋅；及氯化錫(II)。

在上述反應中，對 1 莫耳的化合物(6)所使用的亞硝酸化合物(7)的量通常是 1 至 10 莫耳，對 1 莫耳的化合物(6)所使用的還原劑(8)的量通常是 1 至 10 莫耳。

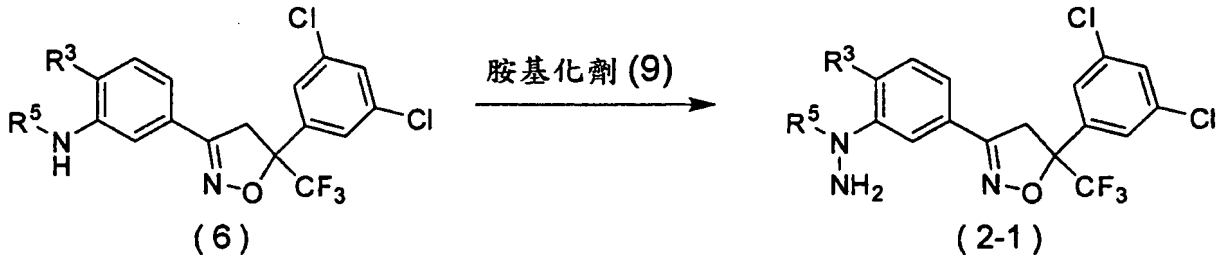
化合物(6)與亞硝酸化合物(7)的反應溫度通常在-20至30℃的範圍，反應時間通常在 0.5 至 24 小時。

由化合物(6)與亞硝酸化合物(7)的所得的反應混合物可直接用於與還原劑(8)的反應。反應溫度通常在-20 至 50℃的範圍，反應時間通常多至 24 小時。

反應完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(2-1)。所分離的化合物(2-1)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

參考製造例 2：

化合物(2)中的 R^6 是氫原子、即化合物(2-1)可以將化合物(6)與胺基化劑(9)反應以製造，



(6)　　(2-1)

式中 R^3 及 R^5 如同上述定義。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括水；醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；芳香族烴類例如甲苯及二甲苯；亞碸類例如二甲亞碸；環丁碸；鹵化烴類例如 1,2-二氯乙烷、三氯甲烷及氯苯；以及這些的混合物。

該反應可以在鹼的存在下實施。

在該反應中所用的鹼包括鹼金屬氫化物例如氫化鈉；碳酸鹽例如碳酸鉀；鹼金屬烷氧化物例如第三丁氧化鉀；金屬氫氧化物例如氫氧化鈉；以及有機胺例如三乙胺及吡啶。

在反應中所用的胺基化劑(9)的例子包括氯胺類例如氯胺；O-醯基羥基胺例如 O-三甲基苯甲醯羥基胺；O-磺醯羥基胺；以及羥基胺-O-磺酸。

在反應中，胺基化劑(9)可以在反應系中產生。例如，當氯胺做為胺基化劑(9)時，可將起始物的次氯酸鈉與氨在反應系中混合以及產生氯胺。

在該反應中，對 1 莫耳的化合物(6)所用的胺基化劑(9)的量通常是 1 至 10 莫耳，對 1 莫耳的化合物(6)所用的鹼

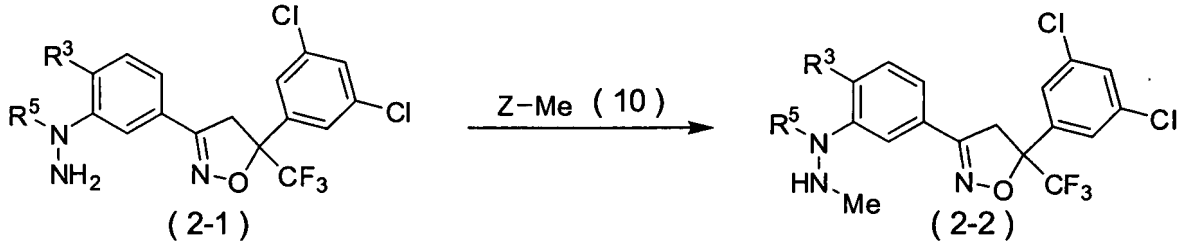
量通常是 1 莫耳至 10 莫耳。

反應溫度通常是在 0 至 100℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 24 小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(2-1)。所分離的化合物(2-1)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

參考製造例 3：

化合物(2)的 R^6 為甲基，即化合物(2-2)，可以將化合物(2-1)與化合物(10)反應以製造：



式中 R^3，R^5 及 Z 如同上述定義。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；腈類例如乙腈；芳香族烴類例如甲苯及二甲苯；酯類例如乙酸乙酯；亞碸類例如二甲亞碸；環丁碸；鹵化烴類例如 1,2-二氯乙烷、三氯甲烷及氯苯；以及這些的混合物。

該反應可以在鹼的存在下實施。

在該反應中所用的鹼包括鹼金屬氫化物例如氫化鈉；碳酸鹽例如碳酸鉀；鹼金屬烷氧化物例如第三丁氧化鉀；

以及有機胺例如三乙胺及吡啶。

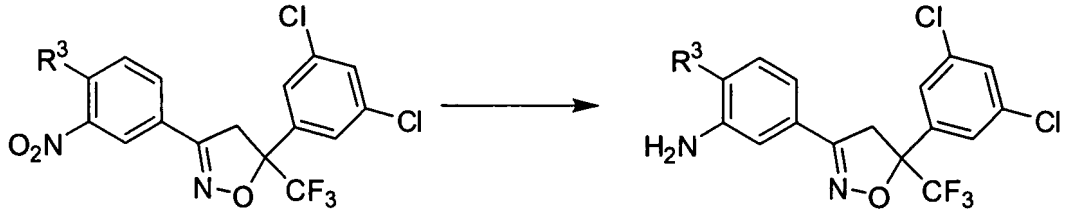
在該反應中，對 1 莫耳的化合物(2-1)所用的化合物(10)的量通常是 1 至 10 莫耳，對 1 莫耳的化合物(2-1)所用的鹼量通常是 1 莫耳至 10 莫耳。

反應溫度通常是在 0 至 100℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 24 小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(2-2)。所分離的化合物(2-2)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

參考製造例 4：

化合物(6)的 R^5 為氫原子、即化合物(6-1)，可以將化合物(11)以下列(i)至(iii)的任一種方法還原以製造：



式中 R^3 如同上述定義。

(i) 在過渡金屬觸媒存在下與氫氣反應：

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括酯類例如乙酸乙酯；醇類例如乙醇及甲醇；水；乙酸；鹽酸；以及這些的混合物。

所用的過渡金屬觸媒的例子包括雷氏鎳(Raney nickel)、鈀-碳及二氧化鉑等。

在該反應中，對 1 莫耳的化合物(11)所用的過渡金屬

觸媒的量通常是 0.01 至 0.5 莫耳。

所使用的氫氣量通常是對 1 莫耳的化合物(11)的 1 至 100 莫耳。

反應溫度通常是在 0 至 80℃之範圍，反應時間通常是在 0.1 至 24 小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以過濾，如有需要則加以處理，例如，可以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(6-1)。所分離的化合物(6-1)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

(ii) 在鹼的存在下與肼(hydrazine)反應。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醚類例如二乙二醇及三乙二醇；水；以及這些的混合物。

在該反應中所用的鹼包括鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鉀。

在該反應中所用的肼包括肼合水物。

在反應中，對 1 莫耳的化合物(11)所用的鹼量通常是 1 莫耳至 10 莫耳，對 1 莫耳的化合物(11)所用的肼量通常是 1 莫耳至 10 莫耳。

反應溫度通常是在 0 至 100℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 24 小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(6-1)。所分離的化合物(6-1)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

(iii) 在酸的存在下與金屬的反應：

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醇類例如乙醇；水；以及這些的混合物。

在該反應中所用的金屬的例包括鐵、錫及氯化錫(II)。

在該反應中所用的酸的例包括乙酸、鹽酸及硫酸。

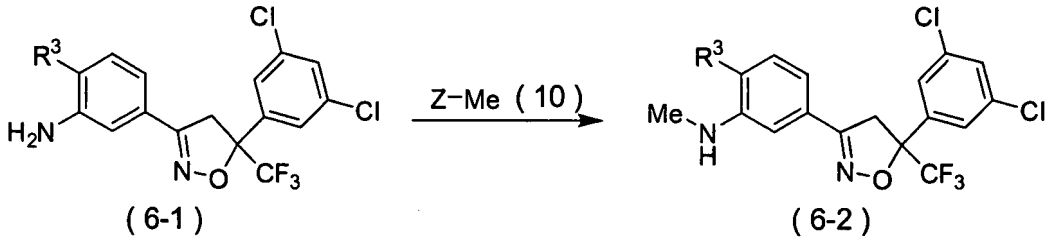
在反應中，對 1 莫耳的化合物(11)所用的金屬量通常是 2 莫耳至 20 莫耳，對 1 莫耳的化合物(11)所用的酸量通常是 0.1 莫耳至 10 莫耳。

反應溫度通常是在 0 至 100℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 12 小時的範圍。

反應完成之後，反應混合物可以過濾，如有需要，可以例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(6-1)。所分離的化合物(6-1)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

參考製造例 5：

化合物(6)的 R^5 是甲基，即化合物(6-2)，可以將化合物(6-1)與化合物(10)反應以製造：



(6-1) (6-2)

式中 R^3 及 Z 如同上述定義。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及1,4-二噁烷；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺；腈類例如乙腈；芳香族烴類例如甲苯及二甲苯；酯類例如乙酸乙酯；亞碸類例如二甲亞碸；環丁碸；鹵化烴類例如1,2-二氯乙烷、三氯甲烷及氯苯；以及這些的混合物。

該反應通常在鹼的存在下實施。

在該反應中所用的鹼包括鹼金屬氫化物例如氫化鈉；碳酸鹽例如碳酸鉀；鹼金屬烷氧化物例如第三丁氧化鉀；以及有機胺例如三乙胺及吡啶。

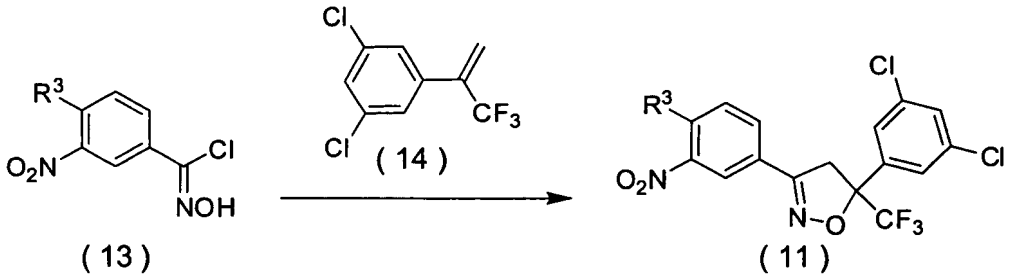
在反應中，對1莫耳的化合物(6-1)所用的化合物(10)的量通常是1莫耳至10莫耳，對1莫耳的化合物(6-1)所用的鹼量通常是1莫耳至10莫耳。

反應溫度通常是在0至100℃之範圍，反應時間通常是在0.5至24小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(6-2)。所分離的化合物(6-2)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

參考製造例6：

化合物(11)可將化合物(13)與鹼反應，再將反應混合物與化合物(14)反應以製造：



(13) (11)

式中 R^3 如同上所定義。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；腈類例如乙腈；芳香族烴類例如甲苯及二甲苯；酯類例如乙酸乙酯；亞碸類例如二甲亞碸；以及這些的混合物。

在該反應中所用的鹼的例包括鹼金屬氫化物例如氫化鈉；碳酸鹽例如碳酸鉀；鹼金屬烷氧化物例如第三丁氧化鉀；以及有機胺例如三乙胺及吡啶。

在該反應中，對 1 莫耳的化合物(13)所用的化合物(14)的量通常是 1 至 10 莫耳，對 1 莫耳的化合物(13)所用的鹼量通常是 1 莫耳至 10 莫耳。

在化合物(13)與鹼的反應溫度通常是在 0 至 80℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 24 小時的範圍。

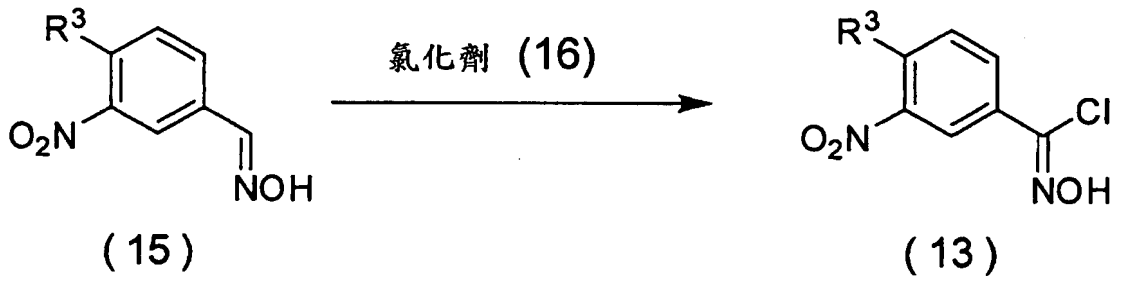
由化合物(13)與鹼反應所得的反應混合物可直接使用於與化合物(14)的反應。反應溫度通常是在 0 至 80℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 24 小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(11)。所分離的化合

物(11)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

參考製造例 7：

化合物(13)也可以將化合物(15)與氯化劑(16)反應以製造：



(15)　　(13)

式中 R^3 如同上述定義。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷；烴類例如甲苯；酯類例如乙酸乙酯；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；腈類例如乙腈；亞碸類例如二甲亞碸；以及這些的混合物。

反應所使用的氯化劑(16)的例包括氯氣及 N-氯琥珀醯亞胺。

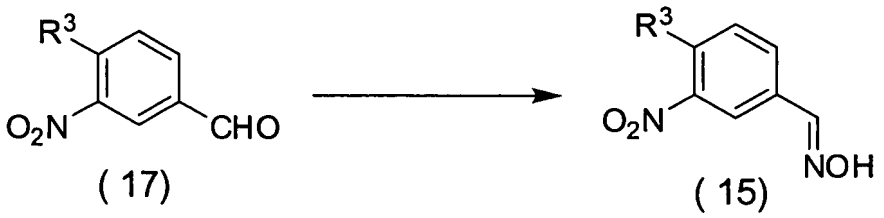
在上述反應中，對 1 莫耳的化合物(15)所用的氯化劑(16)的量通常是 1 莫耳至 10 莫耳。

反應溫度通常是在-20℃至 80℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 24 小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(13)。所分離的化合物(13)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

參考製造例 8：

化合物(15)可以將化合物(17)與羥基胺反應以及製造：



式中 R^3 如同上述定義。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷；芳香族烴類例如甲苯；酯類例如乙酸乙酯；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；醇類例如乙醇及甲醇；腈類例如乙腈；亞碸類例如二甲亞碸；水；以及這些的混合物。

在反應所使用的羥基胺的例子包括羥基胺與礦酸的鹽例如，羥基胺鹽酸鹽及羥基胺硫酸鹽，可在反應系中生成羥基胺。這種情況時。反應是在鹼的存在下進行。鹼的例包括有機胺例如三乙胺：碳酸鹽例如碳酸鈉；以及鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鈉。

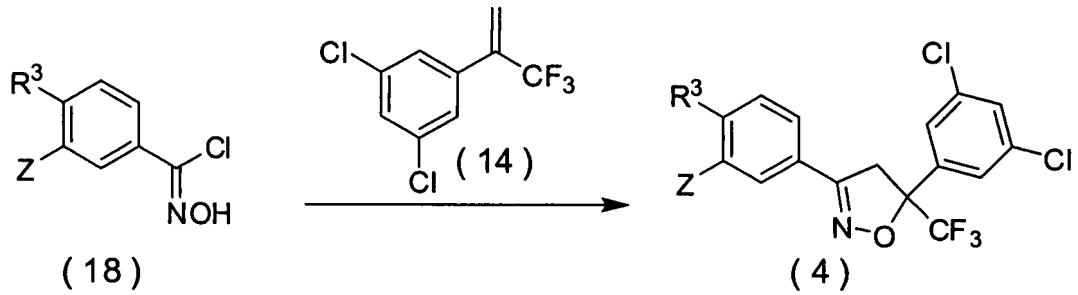
在上述反應中，對 1 莫耳的化合物(17)所用的羥基胺的量通常是 1 莫耳至 10 莫耳。如使用羥基胺與礦酸的鹽時，對 1 莫耳的羥基胺與礦酸的鹽所用的鹼量通常是 1 莫耳至 10 莫耳。

在上述反應中，反應溫度通常是在 0 至 80℃之範圍，反應時間通常是在 0.5 至 24 小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(15)。所分離的化合物(15)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

參考製造例 9：

化合物(4)可以將化合物(18)與鹼反應，再將反應混合物與化合物(14)反應以製造：



(18)　　(4)

式中 R^3 及 Z 如同上述定義。

該反應通常是在溶媒中實施。

該反應所用的溶媒的例子包括醚類例如四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲基醚、乙二醇二甲基醚及 1,4-二噁烷；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺；腈類例如乙腈；烴類例如甲苯；酯類例如乙酸乙酯；亞碸類例如二甲亞碸；以及這些的混合物。

在該反應中所用的鹼包括鹼金屬氫化物例如氫化鈉；碳酸鹽例如碳酸鉀；鹼金屬烷氧化物例如第三丁氧化鉀；以及有機胺例如三乙胺及吡啶。

在上述反應中，對 1 莫耳的化合物(18)所用的化合物(14)的量通常是 1 莫耳至 10 莫耳，對 1 莫耳的化合物(18)所用的鹼量通常是 1 莫耳至 10 莫耳。

在化合物(18)與鹼的反應中，反應溫度通常是在 0 至

80℃之範圍，反應時間通常是在0.5至24小時的範圍。

化合物(18)與鹼反應的反應混合物可直接用於與化合物(14)的反應。該反應中的反應溫度通常是在0至80℃之範圍，反應時間通常是在0.5至24小時的範圍。

完成之後，反應混合物可以加以處理，例如以有機溶媒萃取、乾燥與濃縮，以分離化合物(4)。所分離的化合物(4)可再經過精製，例如使用層析法、再結晶等。

本發明的醯胼化合物或本發明的防治劑所防治的動物外部寄生生物的例子包括下述的動物：

跳蚤(隱翅目：Aphaniptera)：人蚤屬(Pulex spp.)例如人蚤(Pulex irritans)；櫛頭蚤屬(Ctenocephalides spp.)例如貓蚤(Ctenocephalides felis)及狗蚤(Ctenocephlides canis)；客蚤屬(Xenopsylla spp.)例如印度鼠蚤(Xenopsylla cheopis)；潛蚤(Tunga spp.)例如沙蚤(chigoe flea, Tunga penetrans)；雞蚤(Echidnophaga spp.)例如雞蚤(Echidnophaga gallinacea)；鼠蚤屬(Nosopsyllus spp.)例如條紋鼠蚤(Nosopsyllus fasciatus)；等。

蝨子(蝨目：Anoplura)：體蝨屬(Pediculus spp.)例如頭蝨(Pediculus humanus capitis)；毛蝨屬(Phtirus spp.)例如陰蝨(crab louse, Pthirus pubis)；吸血蝨屬(Haematopinus spp.)例如牛蝨(Haematopinus eurysternus)及豬蝨(Haematopinus suis)；叮咬蝨屬(Damalinia spp.)例如綿羊毛蝨(Damalinia ovis)及牛毛

蝨(Damalinia bovis)；顎蝨屬(Linognathus spp.)例如牛顎蝨(Linognathus vituli)及綿羊顎蝨(Linognathus ovillus)；盲蝨屬(Solenopotes spp.)例如小短鼻牛蝨(Solenopotes capillatus)；等。

食毛目(Mallophaga)：雞羽蝨屬(Menopon spp.)例如雞羽蝨(Menopon gallinae)；多刺毛雞蝨屬(Trimenopon spp.)；鵝巨毛蝨屬(Trinoton spp.)；食毛蝨屬(Trichodectes spp.) 例如咬狗毛蝨 (Trichodectes canis)；貓毛蝨屬(Felicola spp.)例如貓毛蝨(Felicola subtrostratus)；牛蝨屬(Bovicola spp.)例如咬牛蝨(Bovical bovis)；翎蝨屬(Menacanthus spp.)例如雞體蝨(Menacanthus stramineus)；咬蝨屬(Werneckiella spp.)；及咀嚼蝨屬(Lepikentron spp.)；等。

半翅目(Hemiptera)：臭蟲屬(Cimex spp)例如臭蟲(Cimex lectularius)及熱帶床蝨(Cimex hemipterus)；獵椿屬(Reduvius)例如獵椿(Reduvius senilis)；刺椿象屬(Arilus spp.)例如齒輪蟲(Arillus critatus)；錐椿屬(Rhodnius spp.)例如長紅錐椿(Rhodnium prolixus)；錐獵椿屬(Triatoma spp.)例如橫帶錐獵椿(Triatoma rubrofasciata)；錐椿屬(Panstrongylus)；等。

壁蝨(蜱蟎目(Acarina))：大壁蝨屬(Amblyomma spp.)例如美洲壁蝨(Amblyomma americanum)及斑狀盲壁蝨(Amblyomma maculatum)；牛尾壁蝨屬(Boophilus spp.)例如牛壁蝨(Boophilus microplus)及環狀牛壁蝨

(Boophilus annulatus)；短頸壁蝨屬(Dermacent 或 spp.)例如狗矩頭壁蝨(Dermacent 或 variabilis)、台灣矩頭壁蝨(Dermacent 或 taiwanicus)及安氏落磯山壁蝨(Dermacent 或 andersoni)；血蜱屬(Haemaphysalis spp.)例如長角血蜱(Haemaphysalis longicornis)、褐黃血蜱(Haemaphysal 是 flava)及鈴頭血蜱(Haemaphysalis campanulata)；硬蜱屬(Ixodes spp.)例如卵形硬蜱(Ixodes ovatus)、全溝血蜱(Ixodes persulcatus)、肩板硬蜱(Ixodes scapularis)、太平洋硬蜱(Ixodes pacificus)及全環硬蜱(Ixodes holocyclus)；扇頭蜱屬(Rhipicephalus spp.)例如血紅扇頭蜱(Rhipicephalus sanguineus)及具尾扇頭蜱(Rhipicephalus appendiculatus)；銳緣壁蝨屬(Argas spp.)例如波斯銳緣蜱(Argas persicus)；軟蝨屬(Ornithodorus spp.)例如赫姆軟蝨(Ornithodorus hermsi)及回歸熱鈍緣蜱(或 nithod 或 us turicata)；騷蟎科(Ps 或 optidae)蟎例如綿羊疥癬蟎蟎(Psoroptes ovis)及馬痒蟎(Psoroptes equi)；鳥疥蟎屬(Knemidocoptes spp.)例如雞突變膝蟎(Knemidocoptes mutans)；節痂蟎屬(Notoedres spp.)例如貓節痂蟎(Notoedres cati)及鼠節痂蟎(Notoedres muris)；疥蟎屬(Sarcoptes spp)例如痒蟎(Sarcoptes scabiei)；耳蟎屬(Octodectes spp.)例如耳蟎(Octodectes cynotis)；皮膚疥蟎屬(Listrophorus spp.)例如兔皮毛蟎(Listrophorus gibbus)；癬蟎屬(Ch 或

ioptes spp.)；頸下蠕屬(Hypodectes spp.)；翅蠕屬(Pterolichus spp.)；氣囊蠕屬(Cytodites spp.)；皮膜蠕屬(Laminosioptes spp.)；皮刺蠕屬品(Dermanyssus spp.)例如雞刺皮蠕(Dermanyssus gallinae)；刺脂蠕屬(或 nithonyssus spp.)例如北方刺脂蠕(或 nithonyssus sylviarum)及柏格特氏禽刺脂蠕(或 nithonyssus bacoti)；瓦蠕(Varroa spp.)例如蜜蜂瓦蠕(Varroa jacobsoni)；姬螯蠕屬(Cheyletiella spp.)例如狗姬螯蠕(Cheyletiella yasguri)及貓姬螯蠕(Cheyletiella blakei)；禽螯蠕属(或 nithocheyletia spp.)；蠕形蠕屬(Demodex spp.)例如犬毛囊蟲(Demodex canis)及貓毛囊蟲(Demodex cati)；鼠蠕屬(Myobia spp.)；瘡蠕屬(Ps 或 ergates spp.)；恙蠕屬(Trombicula spp)例如紅恙蠕(Trombicula akamushi)、瘡白恙蠕(Trobicula pallida)及小板恙蠕(Trombicula scutellaris)。

在這些動物外部寄生生物中，特別是跳蚤、蝨子、壁蝨為代表性。

本發明的醯胼化合物或防治劑的施用對象動物通常是上述動物外部寄生生物的宿主，並包括，例如當做家畜或寵物以及被飼養的溫血動物及冷血動物。溫血動物的例子可舉牛、水牛、綿羊、山羊、豬、駱駝、鹿、歐洲淡黃色鹿(fallow deer)、馴鹿、馬、驢、狗、貓、兔、雪貂(ferret)、小鼠、大鼠、倉鼠、松鼠、及猴；皮毛動物例如貂、栗鼠(chinchilla)及浣熊；鳥類例如雞、鵝、火雞、鴨、鴿、

鸚鵡、及鶴鶉。冷血動物的例包括爬蟲類例如陸龜、海龜、巴西龜(Trachemys scripta)、金龜(Reeve's pond turtle)、蜥蜴、鬣蜥蜴(iguana)、變色龍、壁虎、蟒蛇、黃頷蛇科蛇(Colubridae)、眼鏡蛇；以及魚類例如淡水魚及鹹水魚，例如鱒魚、鯉魚及鰻魚。較佳的是溫血動物，更較佳的是哺乳動物例如狗、貓、牛、馬、豬、綿羊及山羊。

在本發明的防治劑中，本發明的醯胼化合物可單獨使用，但通常與其他惰性載體例如固體載體及液體載體，以及任選的其他製劑添加物例如界面活性劑等調配。本發明的防治劑通常是將惰性載體例如固體載體及液體載體，以及任選對其添加之界面活性劑或其他製劑添加物混合而得。製劑的例包括液體製劑例如可乳化濃縮物、油性製劑、油狀液體製劑、水性液體製劑、溶液、洗液及懸液製劑；粉末；顆粒；膏狀製劑；霜劑；軟膏；微膠囊製劑；發泡製劑；氣膠製劑；二氧化碳氣體製劑；片劑；可咀嚼片劑；大藥丸製劑；膠囊製劑；預混動物飼料；糖漿；片狀製劑；膜型製劑；樹脂製劑；注射製劑；植入製劑；以及栓劑。使用本發明時，可選用合適的製劑。

本發明的防治劑通常含有本醯胼化合物之量在全組成物的 0.001 至 99.9 重量%。

使用於製劑的固體載體包括天然或合成礦物例如粘土、高嶺土、滑石、蒙脫石、絹雲母、石英、硫黃、活性碳、碳酸鈣、矽藻土、浮石、方解石、海泡石、白雲母、

氧化矽、氧化鋁、蛭石及珍珠石；小顆粒物例如鋸木屑、玉米穗、椰子殼及煙草莖；明膠；凡士林、甲基纖維素、羊毛脂、豬油、液態石蠟等。

液體載體的例包括例如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇及己醇；多元醇例如乙二醇、丙二醇、二丙二醇、1,3-丁二醇、甘油及聚乙二醇；醚類例如二乙醚、乙二醇二甲醚、二乙二醇單甲醚、二乙二醇單乙醚、丙二醇單甲醚、四氫呋喃及二噁烷；酯類例如乙酸乙酯、乙酸丁酯、及碳酸伸丙酯；脂肪酸酯例如己二酸二丙酯、己二酸二異丁酯及肉豆蔻酸異丙酯；酮類例如丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮及環己酮；芳香族烴類或脂肪族烴類例如二甲苯、甲苯、烷基萘、苯基二甲苯基乙烷、煤油、柴油(Gas oil)、己烷、環己烷及液態石蠟；亞碸類例如二甲基亞碸(dimethyl sulfoxide)；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺及 N,N-二甲基乙醯胺；N-甲基-2-吡咯酮、γ-丁內酯(γ-butyrolacetone)；植物油例如黃豆油、棉實油、蓖麻油及椰子油；植物精油例如橙油、牛膝草油(hyssop oil)及檸檬油；矽油(silicone oil)例如二甲基矽油、高分子量二甲基矽油、環狀矽油、聚醚改質矽油、胺基改質矽油及甲基苯基矽油；水等。

界面活性劑的例包括非離子性界面活性劑、兩性界面活性劑、陰離子性界面活性劑及陽離子性界面活性劑，具體以及言如下：

非離子性界面活性劑：脂肪酸去水山梨醇酯例如硬脂

酸去水山梨醇酯及油酸去水山梨醇酯；甘油脂肪酸酯例如硬脂酸甘油酯、異硬脂酸甘油酯、油酸甘油酯、硬脂酸聚甘油酯、異硬脂酸聚甘油酯、油酸聚甘油酯；聚氧伸乙基烷基醚例如聚氧伸乙基月桂基醚、聚氧伸乙基鯨蠟基醚、聚氧伸乙基硬脂基醚、聚氧伸乙基油基醚及聚氧伸乙基苯乙烯基苯基醚；脂肪酸聚氧伸乙基去水山梨醇酯例如聚氧伸乙基去水山梨醇椰子油脂肪酸酯、油酸聚氧伸乙基去水山梨醇酯及硬脂酸聚氧伸乙基去水山梨醇酯；脂肪酸聚氧伸乙基山梨醇酯例如四油酸聚氧伸乙基山梨醇酯；聚氧伸乙基-固化蓖麻油、烷基酚聚二醇醚；等。

兩性界面活性劑：甜菜鹼例如月桂基甜菜鹼及硬脂基甜菜鹼；咪唑啉衍生物例如 N-月桂基-p-亞胺二丙酸酯；卵磷脂；等。

陰離子性界面活性劑：烷基硫酸鹽例如硫酸月桂基鈉及硫酸月桂基三乙醇胺；聚氧伸乙基烷基醚硫酸鹽例如月桂基聚氧伸乙基醚硫酸鈉及聚氧伸乙基月桂基醚三乙醇胺；烷基苯磺酸鹽例如十二基苯磺酸鈉；聚氧伸乙基烷基醚磷酸鹽例如二聚氧伸乙基月桂基醚磷酸鈉及二聚氧伸乙基油基醚磷酸鈉。

陽離子性界面活性劑：烷基銨鹽例如鯨蠟基三甲基氯化銨及二硬脂基二甲基氯化銨。

其他製劑添加物包括例如分散劑、抗氧化劑、著色劑、光安定劑、膠黏劑等。

分散劑的例包括磺酸木質素及甲基纖維素。

抗氧化劑的例包括 BHT 及 BHA。

著色劑的例包括食品瀝青顏料例如食用紅色 2 號(深紫紅色(Amaranth))、食用紅色 3 號(赤蘚紅(erythrosine))、食用黃色 4 號(酒石黃(tartrazine))、食用綠色 3 號(堅牢綠(fast green FCF))及食用藍色 1 號(亮藍(brilliant blue FCF))；氧化鐵、氧化鈦、普魯士藍、茜素染料、偶氮染料及酞菁染料(phthalocyanine dyes)。

光安定劑的例包括二苯甲酮(benzophenone)化合物、苯甲酸酯化合物及苯並三唑化合物。

膠黏劑的例包括蒙脫石、膠狀矽酸、纖維素衍生物、澱粉衍生物、聚丙烯酸酯、天然聚合物、海藻酸鹽及明膠。

在片劑及可咀嚼片劑的黏合劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素、乙基羥乙基纖維素；蛋白質衍生物例如玉米醇溶蛋白(zein)及明膠；合成聚合物例如聚乙烯醇及聚乙烯吡咯酮；澱粉及纖維素。

此外，片劑及可咀嚼片劑可以含有填充劑例如澱粉、微晶性纖維素、糖及乳糖；潤滑劑例如硬脂酸鎂及滑石；崩壞劑例如澱粉、纖維素及碳酸鹽。

片劑可將例如本醯肼化合物、黏合劑等混合，將所成的混合物壓縮成為適當的大小。片劑如需要可以加被覆。用於被覆片劑的被覆劑的例包括含有乙酸-酞酸纖維素、鄰苯二甲酸二乙酯、乙醇與二氯甲烷的被覆劑；含有羥丙基纖維素、聚乙二醇、水及氧化鈦的被覆劑；腸溶性覆膜劑

例如聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯；以及其他成膜材料例如食用著色劑、以及含有水性溶媒或非水性溶媒的羥丙基甲基纖維素。膜被覆劑可以含有塑化劑或著色劑。

對發泡製劑、氣膠製劑或二氧化碳氣體製劑的推進劑的例包括丙烷氣體、丁烷氣體、氟氯烷氣體、液化石油氣體、二甲醚及二氧化碳氣體。

樹脂製劑的基質的例包括乙烯氯聚合物、乙烯共聚物、聚胺甲酸酯、聚乙烯、聚丙烯、及聚酞酸乙二酯。基質任選的可包含酞酸酯例如酞酸二甲酯及酞酸二辛酯；及塑化劑例如己二酸酯及硬脂酸。樹脂製劑可形成，例如，動物項圈、動物耳標等，將本醯肼化合物以一般的捏合機器揉進於基質中，然後以注入成型、擠出成型、沖壓成型，等以及形成混合物。如有需要，可將成成型產物再以形狀形成、切割等以得動物耳標等。

膠囊製劑的膠囊的例包括明膠囊及羥丙基甲基纖維素膠囊。

栓劑的基質的例包括可可黃油、勞林黃油、聚乙二醇、甘油明膠、硬脂酸鈉、witepsol 及這些的混合物。

本發明的防治劑可與一般所知的其他殺蟲劑、用於殺動物寄生性蟎的藥劑、或用於殺體內寄生生物的藥劑，混合或合併使用。此外，本發明的防治劑也可與驅蟲劑混合或合併使用。

本發明的動物外部寄生生物防治方法(以下簡稱為「本發明的防治方法」)包括將有效量的本醯肼化合物施用於動

物。

本發明的防治方法是使本醯肼化合物以治療性、壓制性、預防性或保護性地作用於動物外部寄生生物。

以本發明的防治方法，動物外部寄生生物可以被全身性地或非全身性地壓制。本發明的防治方法可施用於所有或任何發展階段的動物外部寄生生物。

在本發明的防治方法中，本醯肼化合物可以對宿主動物經口投藥或不經腸道投藥。經口投藥方法的例包括將本發明的醯肼化合物的口服製劑投藥於動物。不經腸道投藥方法的例包括將本發明的皮膚外用製劑、注射製劑、栓劑、植入製劑或製成合適的形狀例如項圈或耳標的樹脂製劑施用於動物。

(1) 經口投藥：

在本發明的防治方法中，本醯肼化合物對於動物經口投藥的方式例如：液狀製劑例如可乳化濃縮物、油溶液、油性液狀製劑、水性液狀製劑、溶液、懸液製劑；凝膠；粉末；顆粒；膏劑；片劑；可咀嚼性片劑；大藥丸製劑；膠囊製劑；預混動物飼料；或糖漿。

(2) 不經腸道投藥：

(a) 皮膚外施用：

在本發明的防治方法中，本醯肼化合物可以施用於動物皮膚外，例如，以液狀製劑例如可乳化濃縮物、油溶液、油性液狀製劑、水性液狀製劑、溶液、洗液、懸液製劑；粉末；霜劑；軟膏；氣膠製劑或片狀製劑的形式，以點施

(spot-on)、澆淋(pour-on)、浸泡、噴灑、被覆、沐浴、洗刷、擦塗、分散等。理想的方法是點施施用及澆淋施用。

點施施用通常是指將液狀製劑在宿主動物的頭至尾的皮膚上滴下或被覆。

澆淋施用通常是指將液狀製劑沿著宿主動物的背線澆淋。

在這種情況時，本醯胼化合物可以使用上述液體載體製成液狀製劑。

(b) 注射施用：

在本發明的防治方法中，本醯胼化合物形成的注射製劑可以藉由胃內注射、肌肉注射、靜脈注射或皮下注射對動物施用。

(c) 其他施用：

在本發明的防治方法中，本醯胼化合物可對動物以栓劑、植入製劑或合適的形狀例如項圈或耳標的樹脂製劑的形式施用。

本醯胼化合物施用於動物之量會隨目標動物或要防治的動物外部寄生生物的種類以及有不同，但一般而言是 1 至 5000 mg/kg 動物活體重。當本醯胼化合物是要經口投藥或注射施用時，其量理想是在 1 至 100mg/kg。在經口投藥時，其量在 1 至 50mg/kg 較為理想，最理想是在 5 至 50mg/kg。當本醯胼化合物是體外施用於皮膚時，理想是在 1 至 1000mg/kg，較理想是 1mg/kg 至 100mg/kg，最理想是在 5 至 50mg/kg。

實施例

以下，將參照本醯肼化合物的製造例，製造本醯肼化合物的中間物的參考製造例，本發明的防治劑的製劑例以及試驗例，詳細加以說明，但本發明並不能解釋為被限定於該等例。

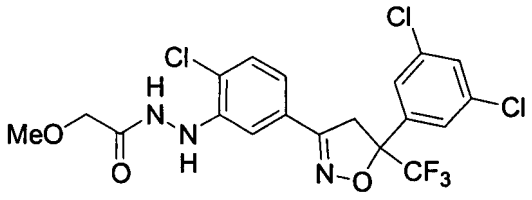
在本說明書中，Me 表示甲基，Et 表示乙基，以及 Ph 表示苯基。

首先，在下面說明本醯肼化合物的製造例。

製造例 1：

於室溫對參考製造例 11 得到之 N'-甲氧基乙醯基-N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}肼甲酸第三丁基酯(309mg)添加三氟乙酸(2mL)且於相同溫度攪拌混合物 2 小時。減壓濃縮反應混合物。對殘餘物添加乙酸乙酯，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。所得殘餘物進行矽膠管柱層析得到 N'-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}甲氧基乙醯肼(276 mg；後文稱為「本醯肼化合物(1)」)。

本醯肼化合物(1)：



熔點：178℃

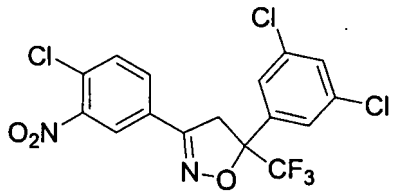
以下說明用於製造本醯肼化合物的中間體的參考製造

例。

參考製造例 1：

於二甲基甲醯胺(30mL)中，溶解 2-氯-5-羥基亞胺基甲基硝基苯(2.92g)與 N-氯琥珀醯亞胺(1.94g)後，於 60℃以及攪拌混合物 1 小時。混合物冷卻至室溫後，對其添加 2-(3,5-二氯苯基)-3,3,3-三氟-1-丙烯(3.50g)，繼之添加三乙胺(1.46g)後，攪拌混合物 6 小時。對反應混合物添加水且以乙酸乙酯萃取混合物。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。所得殘餘物進行矽膠管柱層析得到 5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氯硝基苯(4.42 g)。

5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氯硝基苯：



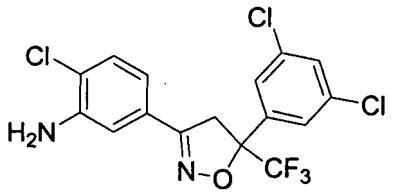
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ：8.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, d, J = 1.6 Hz), 7.45 (1H, t, J = 1.6 Hz), 4.09 (1H, d, J = 17.3 Hz), 3.71 (1H, d, J = 17.3 Hz).

參考製造例 2：

於室溫將鐵粉(3.46g)添加至乙酸(0.38g)、水(15ml)與乙醇(30mL)之混合物後，對其添加參考製造例 13 得到之 5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]

-2-氯硝基苯(2.73 g)。於 75℃攪拌 50 分鐘後，過濾反應混合物且減壓濃縮濾液。所得殘餘物進行矽膠管柱層析得到 5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氯苯胺(1.65g)。

5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氯苯胺：



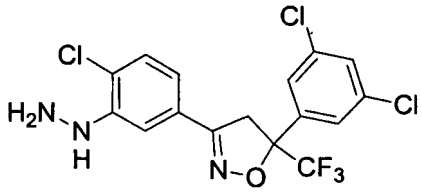
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ：7.49 (2H, d, J = 1.7 Hz), 7.42 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 4.18 (2H, br s), 4.03 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.64 (1H, d, J = 16.4 Hz).

參考製造例 3：

於 1,4-二噁烷(2ml)中，溶解參考製造例 2 得到之 5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氯苯胺(500mg)後，於室溫對其添加濃鹽酸(6mL)。於相同溫度攪拌 20 分鐘，溶液冷卻至 0℃後，對其滴加亞硝酸鈉(93mg)於水(3mL)之溶液後，於相同溫度攪拌混合物 15 分鐘。對反應混合物滴加氯化錫(II)(507mg)於濃鹽酸(4mL)之溶液。之後，反應混合物以 2N 氫氧化鈉中和，水層以第三丁基甲基醚萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮得到粗製 5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二

氫異噁唑-3-基]-2-氯苯基肼(510mg)。

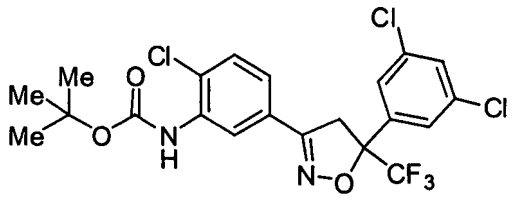
5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氯苯基肼：



參考製造例 4：

三光氣(6.3g)溶解於甲苯(50mL)，於室溫對其滴加參考製造例 2 得到之 5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氯苯胺(8.7g)於甲苯(50mL)與四氫呋喃(10mL)之溶液。對反應溶液添加甲苯(50mL)，於80℃攪拌混合物 1 小時。冷卻至室溫後，減壓濃縮反應混合物以及對其添加第三丁醇(100mL)。於室溫對此溶液滴加三乙胺(14.6g)，於相同溫度攪拌混合物 16 小時對反應混合物添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物以氯仿萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。所得殘餘物進行矽膠管柱層析得到{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}胺甲酸第三丁基酯(9.81g)。

{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}胺甲酸第三丁基酯：



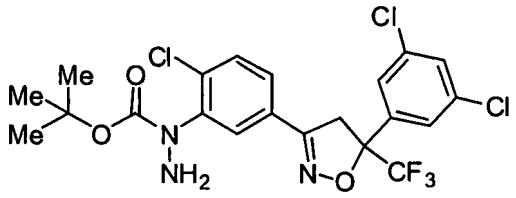
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ：8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.52 (2H,

d, J = 1.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.42 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, br s), 4.11 (1H, d, J = 17.3 Hz), 3.70 (1H, d, J = 17.3 Hz), 1.55 (9H, s).

參考製造例 5：

氫化鈉(60%油狀；760mg)懸浮於四氫呋喃(200mL)，於室溫對其滴加參考製造例 4 得到之{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}胺甲酸第三丁基酯(8.80g)於四氫呋喃(50mL)之溶液後，於相同溫度攪拌混合物 20 分鐘。於室溫對混合物添加 O-(二苯基磷醯基)-羥基胺(6.0g)後，於相同溫度攪拌混合物 15 小時。對混合物添加水與乙酸乙酯，水層以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。所得殘餘物進行矽膠管柱層析得到 N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}肼甲酸第三丁基酯(6.58g)。

N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}肼甲酸第三丁基酯：

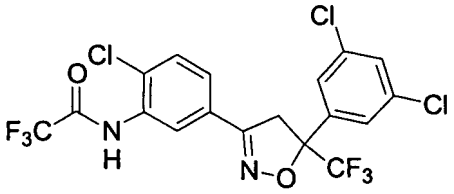


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：7.55-7.44 (6H, m), 4.07 (1H, d, J = 17.1 Hz), 3.68 (1H, d, J = 17.1 Hz), 1.41 (9H, br s).

參考製造例 6：

於四氫呋喃(20mL)中，溶解根據參考製造例 2 得到之 5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氯苯胺(3.04g)與三乙胺(772mg)後，於 0℃對其滴加三氟乙酸酐(1.47g)。於相同溫度攪拌 30 分鐘後，反應混合物以第三丁基甲基醚稀釋。對反應混合物添加乙酸乙酯，有機層以 2N 鹽酸，繼之以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮得到 N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}2,2,2-三氟乙醯胺(3.63g)。

N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}2,2,2-三氟乙醯胺：



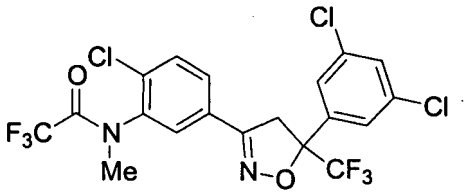
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ：8.53 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.48 (1H, br s), 7.67 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, s), 7.43-7.42 (1H, m), 4.09 (1H, d, J = 17.3 Hz), 3.71 (1H, d, J = 17.3 Hz).

參考製造例 7：

氫化鈉(60%油狀)懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺(15mL)，於室溫對其滴加參考製造例 6 得到之{N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺(3.6g)於 N,N-二甲基甲醯胺(15mL)之溶液後，於相同溫度攪拌混合物 20 分鐘。對混合物添加甲

基碘(1.52g)，進一步攪拌混合物 1 小時。對反應混合物添加 2 鹽酸，混合物以第三丁基甲基醚萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮得到 N-甲基-N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺(3.73g)。

N-甲基-N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}-2,2,2-三氟乙醯胺：



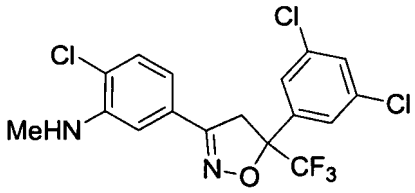
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ：7.70-7.40 (6H, m), 4.06 (1H, dd, J = 17.2, 13.0 Hz), 3.73-3.64 (1H, m), 3.33-3.32 (3H, m).

參考製造例 8：

參考製造例 7 得到之 N-甲基-N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}2,2,2-三氟乙醯胺(3.6g)溶解甲醇(20mL)，於室溫對其添加碳酸鉀(1.97g)，於相同溫度攪拌混合物 3 小時。濾除沉澱，對濾液添加水後，混合物以第三丁基甲基醚萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮得到 N-甲基-2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯胺(2.20g)。

N-甲基-2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基

-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯胺：

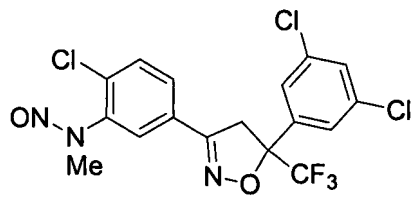


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ：7.51 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.42 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 4.48 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.07 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.67 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.94 (3H, d, J = 5.1 Hz).

參考製造例 9：

參考製造例 8 得到之 N-甲基-2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯胺(2.55g)溶解於四氫呋喃(4mL)，對其添加濃鹽酸(4.5mL)，繼之添加水(5.0mL)。於室溫攪拌 10 分鐘後，混合物冷卻至 0℃，對其滴加亞硝酸鈉(539mg)於水(5mL)之溶液。於相同溫度攪拌 1 小時，混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和後，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮得到 N-甲基-N-亞硝基-2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯胺(2.69g)。

N-甲基-N-亞硝基-2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯胺：

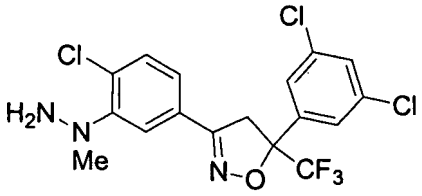


^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ：7.84-7.31 (6H, m), 4.09 (1H, d, J = 17.3 Hz), 3.71 (1H, d, J = 17.3 Hz), 3.41 (3H, s).

參考製造例 10：

參考製造例 9 得到之 N-甲基-N-亞硝基-2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯胺(2.61g)溶解於四氫呋喃(4mL)，於室溫依序對其添加乙醇(8mL)、水(8mL)、乙酸(8mL)。於室溫對混合物添加鋅(695 mg)。於室溫攪拌 3 小時後，過濾混合物。之後，對濾液添加無水碳酸氫鈉後，以乙酸乙酯萃取混合物。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。所得殘餘物進行矽膠管柱層析得到 N-甲基-N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}肼(764mg)。

N-甲基-N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}肼：



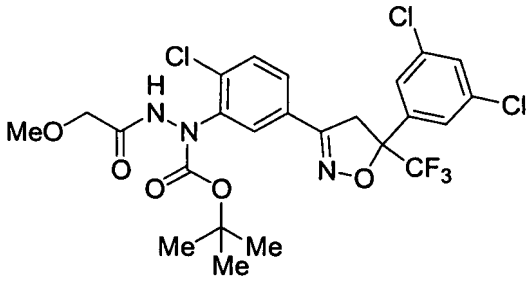
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ ：7.68-7.67 (1H, m), 7.51 (2H, s), 7.42-7.40 (2H, m), 7.23-7.20 (1H, m), 4.08 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.85 (2H, br s), 3.69 (1H, d, J = 17.2 Hz), 3.06 (3H, s).

參考製造例 11：

參考製造例 5 得到之 N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}肼甲酸第三丁

基酯(367mg)與三乙胺(84mg)溶解於四氫呋喃(2mL)，於室溫對其滴加甲氧基乙醯基氯(91mg)1 小時。對反應混合物添加乙酸乙酯，有機層以水清洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮得到 N'-甲氧基乙醯基-N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}肼甲酸第三丁基酯(377mg)。

N'-甲氧基乙醯基-N-{2-氯-5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]苯基}肼甲酸第三丁基酯：



以下，說明本發明的防治劑的製劑例。

製劑例 1：片劑

將由本醯肼化合物(1)(100mg)、乳糖(68.75mg)、玉米澱粉(237.5mg)、微晶纖維素(43.75mg)、聚乙烯吡咯酮(18.75mg)、羧甲基澱粉鈉(28.75mg)及硬脂酸鎂(2.5mg)混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 2：片劑

將由本醯肼化合物(1)(25mg)、D-甘露醇(73mg)、玉米澱粉(30mg)、低取代羥丙基纖維素(7mg)、5%羥丙基纖維素水溶液(適量)，及硬脂酸鎂(適量)混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 3：片劑

將由本醯肼化合物(1)(400mg)、玉米澱粉(50mg)、交聯羧甲基纖維素鈉(Croscarmellose sodium)(25mg)、乳糖(120mg)，及硬脂酸鎂(5mg)混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 4：片劑

將由本醯肼化合物(1)(60mg)、微晶纖維素(45mg)、聚乙烯吡咯酮(4mg)，羧甲基澱粉鈉(4.5mg)、硬脂酸鎂(0.5mg)及滑石(1mg)混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 5：片劑

將由本醯肼化合物(1)(10mg)、澱粉(15mg)、乳糖(127mg)、羧甲基纖維素鈣(15mg)、硬脂酸鎂(1mg)及滑石(2mg) 混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 6：片劑

將由本醯肼化合物(1)(100mg)、糊精(600mg)、馬鈴薯澱粉(200mg)、動物飼料粉(60mg)、芝麻油(20mg)及水(20mg)混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 7：片劑

將由本醯肼化合物(1)(100mg)、乳糖(33mg)、玉米澱粉(16mg)、羧甲基纖維素鈣(12mg)、甲基纖維素(6mg)及硬脂酸鎂(2mg) 混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 8：片劑

將由本醯肼化合物(1)(10mg)、直接用於壓片的細粒 209 號(富士化學工業公司製)(46.6mg)、鋁偏矽酸鎂

(20%)、玉米澱粉(30%)、乳糖(50%)、結晶性纖維素(24mg)、羧甲基纖維素鈣(4mg)及硬脂酸鎂(0.4mg) 混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 9：片劑

將由本醯肼化合物(1)(250mg)、硬脂酸鎂(4.5mg)、玉米澱粉(22.5mg)、澱粉羥乙酸鈉(sodium starch glycolate)(9mg)、月桂基硫酸鈉(4.5mg)及微晶性纖維素(159.5mg)混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 10：片劑

將由本醯肼化合物(1)(250mg)、乳糖(101.5mg)、小麥粉澱粉(6.5mg)、聚乙二醇 6000(5mg)、滑石(5mg)、硬脂酸鎂(2mg)及去離子水(適量)混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 11：片劑

將由本醯肼化合物(1)(200mg)、乳糖(200mg)、馬鈴薯澱粉(266.5mg)、硬脂酸(10mg)、滑石(217mg)、硬脂酸鎂(2.5mg)、膠狀氧化矽(32mg)及乙醇(適量)混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 12：片劑

將由本醯肼化合物(1)(50mg)、硬脂酸鎂(7.5mg)、微晶性纖維素(17.5mg)混合，將所得混合物壓成適當大小的片劑。

製劑例 13：片劑

製劑例 1 至 12 的每一片劑以含有 20%乙酸-酞酸纖維

素、3%酞酸二乙酯、乙醇及二氯甲烷的等量混合物的被覆劑被覆得到被覆片劑。

製劑例 14：片劑

製劑例 1 至 12 的每一片劑以溶解羥丙基纖維素 2910 (10.8g)及聚乙二醇 6000(2.1g)於精製水(172.5g)並有二氧化鈦(2.1g)分散其中的被覆劑被覆得到被覆片劑。

製劑例 15：膠囊製劑

將由本醯胼化合物(1)(25mg)、乳糖(60mg)、玉米澱粉(25mg)、羧甲醚纖維素鈣(carmellose calcium)(6mg)及5%羥丙基甲基纖維素(適量)混合，並將所得混合物裝填於硬殼明膠囊或羥丙基甲基纖維素膠囊得到膠囊製劑。

製劑例 16：膠囊製劑

將由本醯胼化合物(1)(200mg)、乳糖(148mg)及硬脂酸鎂(2mg)混合，並將所得混合物裝填於硬殼明膠囊或羥丙基甲基纖維素膠囊得到膠囊製劑。

製劑例 17：膠囊製劑

將由本醯胼化合物(1)(250mg)、乾燥澱粉(200mg)及硬脂酸鎂(10mg)混合，並將所得混合物裝填於硬殼明膠囊或羥丙基甲基纖維素膠囊得到膠囊製劑。

製劑例 18：膠囊製劑

將由本醯胼化合物(1)(250mg)、微晶性纖維素(400mg)、氣相二氧化矽(fumed silicon dioxide)(10mg)及硬脂酸(5mg)混合，並將所得混合物裝填於硬殼明膠囊或羥丙基甲基纖維素膠囊得到膠囊製劑。

製劑例 19：膠囊製劑

將由本醯肼化合物(1)(20mg)、乳糖(251.8mg)、明膠(2mg)、玉米澱粉(10mg)、滑石(15mg)及水(適量)混合，並將所得混合物裝填於硬殼明膠囊或羥丙基甲基纖維素膠囊得到膠囊製劑。

製劑例 20：口服懸液製劑

將由本醯肼化合物(1)(1000mg)、反丁烯二酸(fumaric acid)(500mg)、氯化鈉(2000mg)、甲基對苯甲酸(150mg)、丙基對苯甲酸(50mg)、晶粒砂糖(25000mg)、山梨醇(70%溶液，13000mg)、Veegum K(Vanderbilt Co.，100mg)、香料(35mg)、著色劑(500mg)及蒸餾水(加到最後容積為 100ml)混合得到口服懸液製劑。

製劑例 21：口服懸液製劑

將由本醯肼化合物(1)(50mg)、羧甲基纖維素鈉(50mg)、糖漿(1.25ml)、苯甲酸溶液(0.1ml)、香料(適量)、著色劑(適量)及蒸餾水(加到最後容積為 5ml)混合得到口服懸液製劑。

製劑例 22：口服液製劑

將由本醯肼化合物(1)(5 重量%)溶解於聚山梨糖醇酯85(polysorbate, 5 重量%)、苄醇(3 重量%)及丙二醇(30重量%)。此溶液以磷酸緩衝液調整 pH 為 6.0 至 6.5，加水至所希望的最後容積得到口服液製劑。

製劑例 23：口服液製劑

將由本醯肼化合物(1)(10 重量%)均勻溶解玉米油(90

重量%)得到口服液製劑。

製劑例 24：口服軟膏製劑

將二硬脂酸鋁(5 重量%)加熱分散於蒸餾棕櫚油(57 重量%)與聚山梨糖醇 85(3 重量%)的混合物中。將此混合物冷卻至室溫，將糖精(25 重量%)分散於該油性載體。將此混合物加於由本醯胼化合物(1)(10 重量%)得到口服軟膏製劑。

製劑例 25：口服用顆粒製劑

將由本醯胼化合物(1)(5 重量%)與石灰石粉(95 重量%)混合，將此混合物以濕式顆粒化得到口服用顆粒製劑。

製劑例 26：預混動物飼料

將由本醯胼化合物(1)(0.15 重量%)、動物飼料(95 重量%)，及磷酸二鈣、矽藻土、Aerosil、與碳酸鹽(或白堊)的混合物(4.85 重量%)充分攪拌混合得到預混動物飼料。

製劑例 27：預混動物飼料

將由本醯胼化合物(1)(0.15 重量%)、Aerosil(2.5 重量%)、白堊(2.5 重量%)及動物飼料(94.85 重量%)充分攪拌混合得到預混動物飼料。

製劑例 28：液體製劑

將由本醯胼化合物(1)(20g)溶解於二乙二醇單乙基醚(80g)得到液體製劑。

製劑例 29：液體製劑

將由本醯胼化合物(1)(20g)溶解於碳酸丙烯酯(80g)得到液體製劑。

製劑例 30：液體製劑

將由本醯肼化合物(1)(20g)溶解於己二酸二異丙酯(80g)得到液體製劑。

製劑例 31：液體製劑

將由本醯肼化合物(1)(20g)溶解於己二酸二異丁酯(80g)得刨液體製劑。

製劑例 32：液體製劑

將由本醯肼化合物(1)(20g)溶解於 γ-丁內酯(80g)得到液體製劑。

製劑例 33：液體製劑

將由本醯肼化合物(1)(20g)溶解於二乙二醇單乙基醚(40g)與己二酸二異丙酯(40g)的混合物得到液體製劑。

製劑例 34：液體製劑

將由本醯肼化合物(1)(20g)溶解於聚矽油(silicone oil, 10g)與二乙二醇單乙基醚(70g)的混合物得到液體製劑。

製劑例 35：可乳化濃縮物

將由本醯肼化合物(1)(5g)溶解於二甲苯(39.5g)與N,N-二甲基二甲醯胺(39.5g)的混合物。在此混合物加聚氧乙烯苯乙烯基苯基醚(10g)與十二基苯磺酸鈣(6g)，將所得混合物攪拌混合以及得可乳化濃縮物。

製劑例 36：洗液

在本醯肼化合物(1)(5g)加 Nikko TEALS-42(日光化學公司製；42%三乙醇胺月桂基硫酸鹽溶液；60g)及丙二醇

(20g)。將所得混合物充分攪拌混合得到均勻溶液，並加水(19.5g)，將所得混合物充分攪拌混合成均勻溶液的洗液。

製劑例 37：栓劑

將由本醯肼化合物(1)(7.2g)與 Hosco S-55(丸石製藥公司製；92.8g)在 100℃溶解並混合，將所得混合物倒入於栓劑模，冷卻固化以及成栓劑。

以下說明試驗例，用於支持本發明的動物外部寄生生物防治劑的優異的防治效果。在某些試驗例中，同樣試驗 N'-{5-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氯苯基}乙醯肼：例 52[以下簡稱為“比較化合物(52)”]，如在 WO2010/032437(申請者：日本曹達公司)有說明，做為比較例，將試驗結果也示於試驗例中。

試驗例 1：對壁蝨(長角血蜱；Haemaphysalis longicornis)在濾紙上的殺蟲活性試驗

將本醯肼化合物(5mg)溶解於丙酮(10ml)，將此丙酮溶液(1ml)均勻施加在濾紙的一面(Toyo No. 2；5×10cm；濾紙面積為 50cm^2，因此本醯肼化合物的施用量為 100mg/m^2)。乾燥後，將濾紙折起來並將兩邊釘成袋狀，在此袋中放入試驗壁蝨(長角血蜱；Haemaphysalis longicornis，未飼血的年輕壁蝨，10 壁蝨/組)，將袋口釘住封閉。兩天後檢視死壁蝨數並計算死亡率如下：

死亡率(%) = 100 ×（死壁蝨數/試驗壁蝨數）

結果，本醯肼化合物表現的死亡率在 90%或以上。

試驗例 2：對寄生小鼠的壁蝨(長角血蜱(Haemaphysalis

longicornis))的滴下試驗

在滴下施用試驗之前一天，將 30 隻試驗壁蝨(Haemaphysalis longicornis，年輕壁蝨)釋放在小鼠。在滴下施用之前，將未寄生的壁蝨除去。

將本醯肼化合物(1)(5mg)溶解於碳酸伸丙酯與二乙二醇單乙基醚的等量混合物(5ml)得到 0.1%w/v 溶液。將此溶液(200μl)以吸管均勻滴下於整個小鼠身體表面。對照組則只施用前述混合物(200μl)。各施用每組重複 3 次。

施用兩天後檢視死壁蝨數並計算死亡率如下：

死亡率(%) = 100 × (死壁蝨數/滴下施用前的寄生壁蝨數)

結果，本醯肼化合物(1)表現的死亡率在 70%或以上。

試驗例 3：經口投藥對抗寄生於小鼠的壁蝨(長角血蜱(Haemaphysalis longicornis))

在經口投藥之前一天，將 30 隻試驗壁蝨(Haemaphysalis longicornis，年輕壁蝨)釋放在小鼠。在經口投藥之前，除去未寄生的壁蝨。

將本醯肼化合物(1)(20mg)溶解於二甲基甲醯胺(680mg)，再加純水或玉米油(10ml)以及製成試驗溶液。將該試驗溶液對小鼠以探胃儀(gastric sonde)經口投藥 10ml/kg 小鼠體重。對照組則只經口投藥 7%二甲基甲醯胺/玉米油溶液。各投藥每組重複 3 次。

投藥兩天後檢視死壁蝨數並計算死亡率如下：

死亡率(%) = 100 × (死壁蝨數/經口施用前的寄生壁

蝨數）

結果，本醯肼化合物(4)、(5)、(7)、(8)及(10)表現的死亡率在90%或以上。

試驗例 4：滴下施用對抗寄生於狗的壁蝨(Haemaphysalis longicornis)

在滴下施用之前一天，將 100 隻試驗壁蝨(Haemaphysalis longicornis，年輕壁蝨）釋放在狗(beagle小獵犬)。在滴下施用之前，計數寄生的壁蝨。

將本醯肼化合物(1)及比較化合物(52)各者(1.5g)溶解於二乙二醇單乙基醚(6.0g)以及製成試驗溶液。將該試驗溶液以撥開皮毛以及直接以 0.1ml/kg 狗體重(劑量：20mg/kg)的施用率施用於狗的脖子及背部的皮膚上。此即為試驗組。另外，只將二乙二醇單乙基醚滴下施用於對照組。

施用兩天後檢視存活的寄生壁蝨數。檢視完成後，將所有寄生的壁蝨全部從狗的身上除去。

依照下式計算寄生率及防治率。

計算在初期施用(2日後)的寄生率及防治率的計算方法：

在施用後第X日的寄生率 =(在第X日的存活壁蝨數/在施用前的活壁蝨數) × 100

在施用後第X日的防治率 =（試驗組在施用前的寄生率－試驗組在第X日的寄生率)/試驗組在施用前的寄生率 × 100

另外，如果試驗組的寄生率高於對照組，則其防治率

視為 0%。

結果，本醯肼化合物(1)在 20 mg/kg 的劑量在施用後第 2 日表現優異的壁蝨防治活性(第 1 表)。

第 1 表

	在施用後 2 日後的壁蝨防治率(%)
化合物(1)	94
比較化合物(52)	44

工業上應用的可能性

本發明的防治劑對動物外部寄生生物有優異的防治效果，因此對動物外部寄生生物的防治上有用。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

201210489

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：100126534

※申請日：100.7.27　　※IPC分類：A01N 43/80 (2006.01)
A01N 43/72 (2006.01)
A01N 43/26 (2006.01)

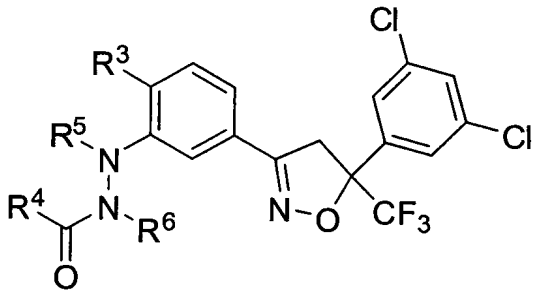
一、發明名稱：（中文/英文）

動物外部寄生生物防治劑

ANIMAL ECTOPARASITE-CONTROLLING AGENT

二、中文發明摘要：

本發明提供一種動物外部寄生生物防治劑，係含有下述式(1)表示的醯肼化合物為活性成分：

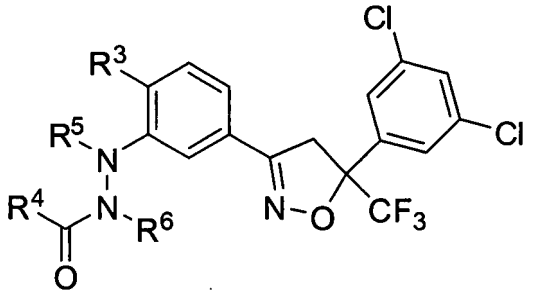


(1)

式中 R^3 表示氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基或氫原子；R^5 與 R^6 可以是相同或不相同，各分別表示甲基或氫原子；以及 R^4 表示經 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 烷基，該防治劑對動物外部寄生生物表現優異的防治效果。

三、英文發明摘要：

The present invention provides an animal ectoparasite-controlling agent containing as an active ingredient a hydrazide compound represented by the formula (1)

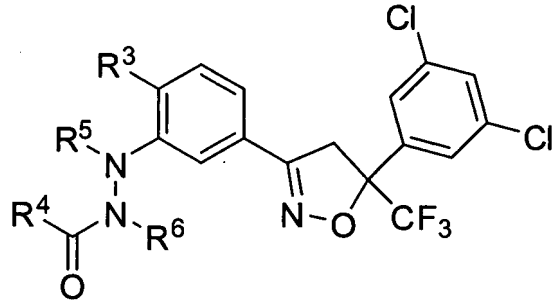


(1)

wherein R^3 represents a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, a methyl group, an ethyl group or a hydrogen atom, R^5 and R^6 are the same or different each other and each represents a methyl group or a hydrogen atom, R^4 represents a C1-C6 alkyl group substituted by a C1-C6 alkoxy group, which shows excellent controlling effects on animal ectoparasites.

七、申請專利範圍：

1. 一種動物外部寄生生物防治劑，係含有下述式(1)表示的醯肼化合物為活性成分：



(1)

式中 R^3 表示氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基或氫原子；

R^5 與 R^6 可以是相同或不相同，各分別表示甲基或氫原子；以及

R^4 表示經 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之動物外部寄生生物防治劑，其中，式(1)中的 R^6 是氫原子。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之動物外部寄生生物防治劑，其中，式(1)中的 R^3 是氯原子。

4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之動物外部寄生生物防治劑，其中，式(1)中的 R^5 是氫原子。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述之動物外部寄生生物防治劑，其中，式(1)中的 R^5 是甲基。

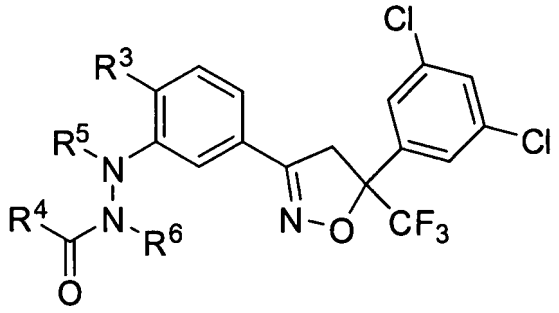
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述之動物外部寄生生物防治劑，其係為口服製劑或皮膚外用製劑的形式。

7. 如申請專利範圍第1項至第5項中任一項所述之動物外部寄生生物防治劑，其係為液體製劑形式。

8. 如申請專利範圍第1項至第5項中任一項所述之動物外部寄生生物防治劑，其係為一種膠囊製劑、片狀製劑或可咀嚼性片劑的形式。

9. 如申請專利範圍第1項至第8項中任一項所述之動物外部寄生生物防治劑，其中該動物外部寄生生物是跳蚤或壁蝨。

10. 一種動物外部寄生生物的防治方法，係包括將式(1)表示的醯肼化合物的有效量施用至動物，



(1)

式中 R^3 表示氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基或氫原子；

R^5 與 R^6 可以是相同或不相同，各分別表示甲基或氫原子；以及

R^4 表示經 C1-C6 烷氧基取代之 C1-C6 烷基。

11. 如申請專利範圍第10項所述之動物外部寄生生物的防治方法，其中，該醯肼化合物係經口投藥。

12. 如申請專利範圍第10項所述之動物外部寄生生物的防治方法，其中，該醯肼化合物係外用施用至皮膚。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之動物外部寄生生物的防治方法，其中，該醯肼化合物係以點施(spot-on)或澆淋(pour-on)施用。

14. 如申請專利範圍第 10 項至第 13 項中任一項所述之動物外部寄生生物的防治方法，其中，該動物為狗或貓。

15. 如申請專利範圍第 10 項至第 13 項中任一項所述之動物外部寄生生物的防治方法，其中，該動物為牛、馬、豬或羊。

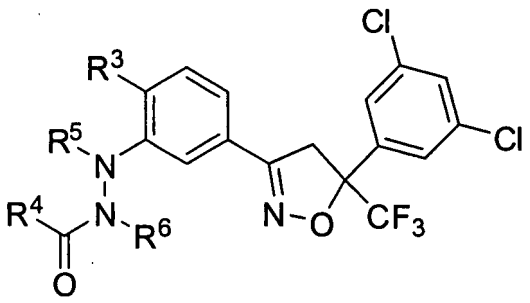
16. 如申請專利範圍第 10 項至第 15 項中任一項所述之動物外部寄生生物的防治方法，其中，該動物外部寄生生物為跳蚤或壁蝨。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：本案無圖式。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)