

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3702965号

(P3702965)

(45) 発行日 平成17年10月5日(2005.10.5)

(24) 登録日 平成17年7月29日(2005.7.29)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A O 1 N 37/36

A O 1 N 37/36

A O 1 N 25/00

A O 1 N 25/00 1 O 2

A O 1 N 25/02

A O 1 N 25/02

A O 1 N 43/40

A O 1 N 43/40 1 O 1 E

A O 1 N 47/02

A O 1 N 47/02

請求項の数 64 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平9-534977
 (86) (22) 出願日 平成9年3月26日(1997.3.26)
 (65) 公表番号 特表平11-508276
 (43) 公表日 平成11年7月21日(1999.7.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1997/000541
 (87) 国際公開番号 W01997/036485
 (87) 国際公開日 平成9年10月9日(1997.10.9)
 審査請求日 平成13年1月24日(2001.1.24)
 (31) 優先権主張番号 96/04208
 (32) 優先日 平成8年3月29日(1996.3.29)
 (33) 優先権主張国 フランス(FR)
 (31) 優先権主張番号 08/692,113
 (32) 優先日 平成8年8月5日(1996.8.5)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 503365659
 メリアル エス アー エス
 フランス国 69007リヨン アヴェニ
 ュートニーガルニエ29
 (74) 代理人 100092277
 弁理士 越場 隆
 (72) 発明者 ジャニン, フィリップ
 フランス国 31170 トウルヌフィー
 ュ シュマン ドウ ラ ペイレット 1
 04
 審査官 吉住 和之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 哺乳動物、特に犬猫のノミを防除するための殺虫剤の組合せ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

幼虫ホルモン類似化合物およびフィプロニル(Fipronil)と少なくとも一種のスポットオン用アジュバントとの相乗効果量を含む、ノミ類およびダニ類から哺乳類を長期間保護するための相乗効果を有するスポットオン用組成物。

【請求項2】

幼虫ホルモン類似化合物がアザジラクチン、ジオフェノラン、フェノキシカーブ、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-イオド-3-ピリジルメトキシ)ピリジン-3(2H)-オンから成る群の中から選択される請求項1に記載の相乗効果を有するスポットオン用組成物。

【請求項3】

幼虫ホルモン類似化合物がメトブレンまたはピリプロキシフェンである請求項1に記載の相乗効果を有するスポットオン用組成物。

【請求項4】

幼虫ホルモン類似化合物がメトブレンである請求項1に記載の相乗効果を有するスポットオン用組成物。

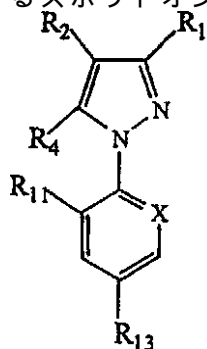
【請求項5】

動物の皮膚に局在塗布可能な液体賦形剤に溶解した、下記式(I)で表される少なくとも種の化合物(A)と少なくとも一種の幼虫ホルモン類似化合物の虫の成長調節剤(IGR)タイ

10

20

ブの殺卵子性化合物(B)との相乗量と、少なくとも一種のスポットオン調合用アジュバントとから成る、ノミ類およびダニ類から哺乳類を長期間保護するための相乗効果を有するスポットオン用組成物：



(I)

(ここで、

R₁はCN、メチルまたはハロゲン原子であり、

R₂はS(O)_nR₃または4,5-ジシアノイミダゾール-2-イルまたはハロアルキルであり、

R₃はアルキルまたはハロアルキルであり、

R₄は水素またはハロゲン原子、NR₅R₆基、S(O)_mR₇、C(O)_mR₇、C(O)O-R₇、アルキル、ハロアルキル、OR₈または基-N=C(R₉)(R₁₀)を表し、

R₅およびR₆はそれぞれ独立に水素原子、アルキル、ハロアルキル、C(O)アルキル、アルコキシカルボニルまたはS(O)_rCF₃基を表すか、R₅およびR₆が一緒になって、酸素または硫黄のような一つまたは二つの二価ヘテロ原子を含んでいてもよい二価アルキレン基を形成してもよく、

R₇はアルキルまたはハロアルキル基であり、

R₈はアルキル、ハロアルキル基または水素原子であり、

R₉はアルキル基または水素原子を表し、

R₁₀は必要に応じてハロゲン原子またはOH、-O-アルキル、-S-アルキル、シアノまたはアルキルのような一つまたは複数の基で置換されていてもよい、フェニルまたはヘテロアリール基を表し、

R₁₁およびR₁₂はそれぞれ独立に水素またはハロゲン原子あるいは必要に応じてCNまたはNO₂を表し、

R₁₃はハロゲン原子またはハロアルキル、ハロアルコキシ、S(O)_qCF₃またはSF₅基を表し、

m、n、qおよびrはそれぞれ独立に0、1または2に等しい整数を表し、

Xは三価の窒素原子または基C-R₁₂を表し、炭素原子の他の三つの原子価は芳香環の一部を成し、

ただし、R₁がメチルのときはR₃がハロアルキルで、R₄がNH₂で、R₁₁がClで、R₁₃がCF₃で、XがNであるか、R₂が4,5-ジシアノイミダゾール-2-イルで、R₄がClで、R₁₁がClで、R₁₃がCF₃で、Xが=C-Clである)

【請求項6】

式(I)が下記を満たす請求項5に記載の組成物：

R₁がCNまたはメチルで、

R₂がS(O)_nR₃で、

R₃がアルキルまたはハロアルキルで、

R₄が水素またはハロゲン原子であるか、基NR₅R₆、S(O)_mR₇、C(O)R₇、アルキル、ハロアルキルまたはOR₈または基-N=C(R₉)(R₁₀)を表し、

R₅およびR₆がそれぞれ独立に水素原子またはアルキル、ハロアルキル、C(O)アルキル、またはS(O)_rCF₃基を表すか、R₅およびR₆が一緒になって酸素または硫黄等の一つまたは二つの二価ヘテロ原子を含んでいてもよい二価アルキレン基を形成し、

R₇がアルキルまたはハロアルキル基を表し、

R₈がアルキルまたはハロアルキル基もしくは水素原子を表し、

R_9 がアルキル基または水素原子を表し、

R_{10} が必要に応じてハロゲン原子または OH 、 $-O$ -アルキル、 $-S$ -アルキル、シアノまたはアルキルのような一つまたは複数の基で置換されたフェニルまたはヘテロアリアル基を表し、

R_{11} および R_{12} がそれぞれ独立に水素またはハロゲン原子を表し、

R_{13} がハロゲン原子またはハロアルキル、ハロアルコキシ、 $S(O)_qCF_3$ または SF_5 基を表し、

m 、 n 、 q および r がそれぞれ独立に 0、1 または 2 に等しい整数を表し、

X が三価の窒素原子または基 $C-R_{12}$ 基を表し、炭素原子の他の三つの原子価が芳香環の一部を成し、

ただし、 R_1 がメチルのときは、 R_3 はハロアルキルで、 R_4 は NH_2 で、 R_{11} は Cl で、 R_{13} は CF_3 で、 X は N である)

【請求項 7】

式 (I) の化合物で R_1 が CN で、 R_{13} がハロアルキルで、 R_4 が NH_2 で、 R_{11} および R_{12} がそれぞれ独立にハロゲン原子であり、および / または、 R_{13} がハロアルキルである請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

X が $C-R_{12}$ である請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

式 (I) の化合物が 1-[2,6- Cl_2 -4- CF_3 -フェニル]-3- CN -4-[$S(O)-CF_3$]-5- NH_2 -ピラゾール (一般にフィプロニル (Fipronil) とよばれる) である請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

IGR タイプの化合物がメトプレン、ピリプロキシフェン、ルフェヌロン、ヒドロプレンおよびクリロマジンから選択される請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 11】

幼虫ホルモン類似化合物がアザジラクチン、ジオフェノラン、フェノキシカーブ、ヒドロプレン、キノプレン、メトプレン、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-イオド-3-ピリジルメトキシ)ピリジジン-3(2H)-オンから成る群の中から選択される請求項 6 に記載の相乗効果を有する組成物。

【請求項 12】

式 (I) の化合物 (A) とタイプ (B) の化合物の重量比が 80/20 ~ 20/80 である請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 13】

0.1 ~ 40mg/kg の化合物 (A) と 0.1 ~ 40mg/kg の化合物 (B) との投与量を含む請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 14】

1 ~ 20mg/kg の化合物 (A) と、1 ~ 30mg/kg の化合物 (B) との投与量を含む請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

式 (I) の化合物で R_1 が CN である請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 16】

式 (I) の化合物で R_{13} がハロアルキルである請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 17】

式 (I) の化合物で R_2 が $S(O)_nR_3$ で、 R_3 が CF_3 またはアルキルである請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 18】

式 (I) の化合物で X が $C-R_{12}$ で、 R_{12} がハロゲン原子である請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 19】

式 (I) の化合物で R_1 が CN で、 R_3 がハロアルキルで、 R_4 が NH_2 で、 R_{11} と R_{12} とが互

10

20

30

40

50

いに独立にハロゲン原子であるか、および/または、 R_{13} がハロアルキルである請求項5に記載の組成物。

【請求項20】

式(I)の化合物が1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-フェニル]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ピラゾール(一般にフィプロニル(Fipronil)とよばれる)である請求項5に記載の組成物。

【請求項21】

式(I)の化合物が下記の化合物の一つである請求項5に記載の組成物:

- 1) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-フェニル]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂ピラゾール(一般にフィプロニル(Fipronil)とよばれる)、
- 2) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-フェニル]-3-CN-4-[SO-C₂H₅]-5-NH₂ピラゾール。

10

【請求項22】

化合物(B)がノヴァルロンである請求項5に記載の組成物。

【請求項23】

式(I)の化合物(A)とタイプ(B)の化合物の重量比が80/20~20/80である請求項5に記載の組成物。

【請求項24】

結晶化抑制剤(b)を1~20%(W/V)の比率でさらに含む請求項5に記載の組成物。

【請求項25】

結晶化抑制剤(b)がポリビニルピロリジン、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、メタクリレート、アクリル誘導体、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、式: $N^+R'R''R'''$ のアミン塩(ここで、Rはヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基)、非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、上記化合物の少なくとも2種の混合液の中から選択される請求項24に記載の組成物。

20

【請求項26】

アニオン界面活性剤がステアリン酸ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムおよびその他のステアリン酸アルカリ; 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; 硫酸ナトリウムラウリル、硫酸ナトリウムセチル; ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホ琥珀酸ナトリウムおよびヤシ油から得られた脂肪酸の中から選択される請求項25に記載の組成物。

30

【請求項27】

カチオン界面活性剤が式: $N^+R'R''R'''R''''$, Y^- (ここで、Rはヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基、 Y^- は強酸の陰イオン)、臭化セチルトリメチルアンモニウム、式: $N^+R'R''R'''$ のアミン塩(ここで、Rはヒドロキシル化されていてもよい炭化水素基)およびオクタデシルアミン塩酸塩の中から選択される請求項25に記載の組成物。

【請求項28】

非イオン性界面活性剤がポリソルベート80、ポリオキシエチレン化アルキルエーテルおよびその他のポリオキシエチレン化ソルビタン・エステル; ステアリン酸ポリエチレングリコール、キャスターオイル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された脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化された脂肪酸および酸化エチレンと酸化プロピレンとのコポリマーから成る群の中から選択される請求項25に記載の組成物。

40

【請求項29】

両性界面活性剤がベタインの置換ラウリル化合物から成る請求項25に記載の組成物。

【請求項30】

ポリマータイプの皮膜形成剤と界面活性剤との組合せから成る一对の結晶化抑制剤を含む請求項24に記載の組成物。

【請求項31】

皮膜形成剤が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

50

ロリドンとのコポリマーの中から選択され、界面活性剤がポリオキシエチレン化ソルビタンエステルおよびその他の非イオン界面活性剤の中から選択される請求項3 0に記載の組成物。

【請求項 3 2】

誘電率が10～35の有機溶剤(c)をさらに含む請求項5に記載の組成物。

【請求項 3 3】

有機溶媒(c)がアセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、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、ジプロピレングリコール-n-ブチルエーテル、エチルアルコール、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、ジエチレングリコールモノエチエーテル、エチレングリコール、フタル酸ジエチルおよびこれら溶媒の少なくとも2つの混合液から成る群の中から選択される請求項3 2に記載の組成物。

10

【請求項 3 4】

沸点が100以下で、誘電率が10～40の有機補助溶剤(d)をさらに含み、この補助溶剤が水および/または溶剤(c)と混和性であり、補助溶剤(d)/溶剤(c)の重量/重量(W/W)比が1/15～1/2である請求項3 2に記載の組成物。

【請求項 3 5】

共存溶媒(d)が無水エチルアルコール、イソプロパノールおよびメタノールからなる群の中から選択される請求項3 4に記載の組成物。

20

【請求項 3 6】

動物の表面積10cm²以下に塗布される請求項1に記載の組成物。

【請求項 3 7】

動物の両方の肩の間に塗布される請求項40に記載の組成物。

【請求項 3 8】

0.1～40mg/kgの化合物(A)と0.1～40mg/kgの化合物(B)との投与量を含む請求項1 6に記載の組成物。

【請求項 3 9】

1～20mg/kgの化合物(A)と1～20mg/kgの化合物(B)との投与量を含む請求項3 8に記載の組成物。

30

【請求項 4 0】

保護が2～3ヵ月持続する請求項5に記載の組成物。

【請求項 4 1】

保護すべき哺乳類がネコおよびイヌである請求項5に記載の組成物。

【請求項 4 2】

スポットオンタイプである請求項5に記載の組成物。

【請求項 4 3】

請求項5に記載の相乗効果を有する組成物の相乗効果量を哺乳類の皮膚に局所的に塗布することを特徴とする、ノミ類およびダニ類から哺乳類を長時間保護する方法。

40

【請求項 4 4】

哺乳類がネコおよびイヌである請求項4 3に記載の方法。

【請求項 4 5】

組成物中の化合物(A)の投与量が1～20mg/kg、化合物(B)の投与量が1～30mg/kgである請求項4 3に記載の方法。

【請求項 4 6】

組成物が0.1～40mg/kgの投与量の化合物(A)と、0.1～40mg/kgの投与量の化合物(B)とを含む請求項4 3に記載の方法。

【請求項 4 7】

投与量が1～20mg/kgである請求項4 3に記載の方法。

50

【請求項 4 8】

化合物の R_1 がCNである請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 9】

化合物の $R_{1,3}$ がハロアルキルである請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 5 0】

化合物の $R_{1,3}$ が CF_3 である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 5 1】

化合物の R_2 が $S(0)nR_3$ である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 5 2】

化合物の $n=1$ で、 R_3 がメチル、エチルまたは CF_3 である請求項 4 3 に記載の方法。

10

【請求項 5 3】

化合物の $n=0$ で、 R_3 が CF_3 である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 5 4】

化合物の X が $C_{1-}R_{1,2}$ で、 $R_{1,2}$ がハロゲン原子である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

化合物の R_1 がCN、および/または、 R_3 がハロアルキル、および/または、 R_1 が NH_2 、および/または、 $R_{1,1}$ と $R_{1,2}$ が互いに独立にハロゲン原子、および/または、 $R_{1,3}$ がハロアルキルである請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 5 6】

相乗効果を有する組成物がフィプロニル (Fipronil) と幼虫ホルモン類似化合物との相乗効果量から成る請求項 4 3 に記載の方法。

20

【請求項 5 7】

幼虫ホルモン類似化合物がアザジラクチン、ジオフェノラン、フェノキシカーブ、ヒドロプレレン、キノプレレン、メトプレレン、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-イオド-3-ピリジルメトキシ)ピリジン-3(2H)-オンから成る群の中から選択される請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

幼虫ホルモン類似化合物がメトプレレンまたはピリプロキシフェンである請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

幼虫ホルモン類似化合物がメトプレレンである請求項 5 6 に記載の方法。

30

【請求項 6 0】

保護の持続期間が2ヵ月である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 6 1】

保護の持続期間が3ヵ月である請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 6 2】

相乗効果を有する組合せがフィプロニル (Fipronil) と幼虫ホルモン類似化合物との相乗効果量である請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

請求項 5 に記載の相乗効果を有する組成物を哺乳類の皮膚に塗布することを特徴とする、哺乳類の体表上および/または哺乳類の皮脂腺中に活性成分を分布させてノミ類およびダニ類から長期間の保護する方法。

40

【請求項 6 4】

請求項 5 に記載の化合物(A)の相乗効果量と少なくとも一種のスポットオン調合用アジュバントとを含む少なくとも一つの容器と、請求項 5 に記載の化合物(B)の相乗効果量と少なくとも一種のスポットオン調合用アジュバントとを含む少なくとも一つの容器と、これら2つの容器を交互に使用するということを記載した注意書きとを同一包装中に含むキット。

【発明の詳細な説明】

本発明は哺乳動物のノミ、特に猫および犬のノミの防除方法の改良に関するものである。

50

本発明はさらに、この用途として既に公知の殺虫剤の新規な組合せにクレーム基づく相乗効果を有する組成物に関するものである。

本発明はさらに、この組成物を製造するための公知殺虫剤の使用に関するものである。欧州特許出願第295,217号および欧州特許出願第352,944号には1-N-アリルピラゾールを基材とする新しい殺虫剤が記載されている。これら特許に記載の活性度が高い化合物の一つである1-[2,6-Cl₂-4-CF₃フェニル]-3-CN4-[SO-CF₃]-5-NH₂ピラゾール（一般名はフィプロニル, fipronil）は穀物の寄生虫だけではなく、哺乳動物の外部寄生虫、特にノミ、ダニ、ハエおよびハエウジ（これらに限定されるものではない）にも有効であることが証明されている。

米国特許出願第5,439,924号には各種の外部寄生虫の幼生段階で殺卵および/または殺幼虫効果を持つ化合物が記載されている。これらの化合物（IGR）の中で虫の成長調節剤は幼生段階（卵および幼虫）から成虫段階への発達を阻止するか、キチン質の合成を抑制する。

フランス国特許出願第2,713,889号には、非常に多様な目に属する多くの害虫を防除するための、幼虫ホルモン活性およびキチン合成抑制剤を備える化合物を含む少なくとも一つのIGR（虫の成長調節剤）タイプの化合物と、少なくとも一種の三つのN-アリルジアゾール化合物（特にフィプロニル）との組合せが記載されている。この化合物は非常に多様な形態で使用することができるが、これらが対象とする分野、例えば獣医学、衛生管理、植物保護のような用途は指定されておらず、それらが対象とする寄生虫も指定されていない。獣医学とみなすことのできる唯一の用途は駆虫首輪の製造の例であるが、これは発散

の遅い配合物である。

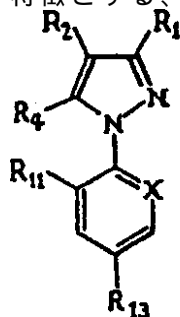
本発明は小哺乳動物、特に猫および犬のノミを防除する方法の改良にある。本発明の目的は、これら動物のノミに対して活性度の高い公知の殺虫剤を用いた組成物を製造することにある。

本発明のさらに他の対象は、このようにして製造された特にノミを防除するための新しい組成物にある。

本発明でノミという用語はノミ目の一般種または変種、特にCtenocephalides属のノミ、特にネコノミおよびイヌノミ、ネズミノミ（Xenopsylla chenopis）およびヒトノミ（Pulex刺激原）の全てに適用される。

本発明の方法および組成物の非常に高い効力は、即効性だけではなく、動物に処置した後の非常に長い間持続効果も含むものである。

本発明の対象は、皮膚への局所塗布に適した動物に塗布適可能な流体ビヒクル中に、少なくとも一種の下記式（I）の化合物（A）とIGR（虫の成長調節剤）タイプの少なくとも一種の化合物（B）とを殺虫剤として有効な量および比率で含む、皮膚に局所的（好ましくは限定した小表面積上）に塗布（点状塗布）することによって動物を処置することを特徴とする、小哺乳動物、特に猫および犬のノミを長期間防除する方法にある：



(I)

（ここで、

R₁はCN、メチルまたはハロゲン原子であり、

R₂はS(O)_nR₃または4,5-ジシアノイミダゾール-2-イルまたはハロアルキルであり、

R₃はアルキルまたはハロアルキルであり、

R₄は水素またはハロゲン原子、NR₅R₆基、S(O)_mR₇、C(O)_mR₇、

C(O)O-R₇、アルキル、ハロアルキル、OR₈または基-N=C(R₉)(R₁₀)を表し

10

20

30

40

50

、
 R_5 および R_6 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル、ハロアルキル、 $C(O)$ アルキル、アルコキシカルボニルまたは $S(O)_r C F_3$ 基を表すか、 R_5 および R_6 が一諸になって、酸素または硫黄のような一つまたは二つの二価ヘテロ原子を含んでいてもよい二価アルキレン基を形成してもよく、
 R_7 はアルキルまたはハロアルキル基であり、
 R_8 はアルキル、ハロアルキル基または水素原子であり、
 R_9 はアルキル基または水素原子を表し、
 R_{10} は必要に応じてハロゲン原子または OH 、 $-O-$ アルキル、 $-S-$ アルキル、シアノまたはアルキルのような一つまたは複数の基で置換されていてもよい、フェニルまたはヘテロアリール基を表し、
 R_{11} および R_{12} はそれぞれ独立に水素またはハロゲン原子あるいは必要に応じて CN または NO_2 を表し、
 R_{13} はハロゲン原子またはハロアルキル、ハロアルコキシ、 $S(O)_q C F_3$ または $S F_5$ 基を表し、
 m 、 n 、 q および r はそれぞれ独立に 0、1 または 2 に等しい整数を表し、
 X は三価の窒素原子または基 $C - R_{12}$ を表し、炭素原子の他の三つの原子価は芳香環の一部を成し、
ただし、 R_1 がメチルのときは R_3 がハロアルキルで、 R_4 が NH_2 で、 R_{11} が Cl で、 R_{13} が CF_3 で、 X が N であるか、 R_2 が 4,5-ジシアノイミダゾール-2-イルで、 R_4 が Cl で、
 R_{11} が Cl で、 R_{13} が CF_3 で、 X が $C - Cl$ である)
式 (I) において好ましいものは下記である：
 R_1 が CN またはメチルで、
 R_2 が $S(O)_n R_3$ で、
 R_3 がアルキルまたはハロアルキルで、
 R_4 が水素またはハロゲン原子であるか、基 $N R_5 R_6$ 、 $S(O)_m R_7$ 、 $C(O) R_7$ 、アルキル、ハロアルキルまたは OR_8 または基 $-N = C(R_9)(R_{10})$ を表し、
 R_5 および R_6 がそれぞれ独立に水素原子またはアルキル、ハロアルキル、 $C(O)$ アルキル、または $S(O)_r C F_3$ 基を表すか、 R_5 および R_6 が一諸になって酸素または硫黄等の一つまたは二つの二価ヘテロ原子を含んでいてもよい二価アルキレン基を形成し、
 R_7 がアルキルまたはハロアルキル基を表し、
 R_8 がアルキルまたはハロアルキル基もしくは水素原子を表し、
 R_9 がアルキル基または水素原子を表し、
 R_{10} が必要に応じてハロゲン原子または OH 、 $-O-$ アルキル、 $-S-$ アルキル、シアノまたはアルキルのような一つまたは複数の基で置換されたフェニルまたはヘテロアリール基を表し、
 R_{11} および R_{12} がそれぞれ独立に水素またはハロゲン原子を表し、
 R_{13} がハロゲン原子またはハロアルキル、ハロアルコキシ、 $S(O)_q C F_3$ または $S F_5$ 基を表し、
 m 、 n 、 q および r がそれぞれ独立に 0、1 または 2 に等しい整数を表し、
 X が三価の窒素原子または $C - R_{12}$ 基を表し、炭素原子の他の三つの原子価が芳香環の一部を成し、
ただし、 R_1 がメチルのときは、 R_3 はハロアルキルで、 R_4 は NH_2 で、 R_{11} は Cl で、 R_{13} は CF_3 で、 X は N である。
特に、 R_1 が CN である式 (I) の化合物が選択される。
また、 R_2 が $S(O)_n R_3$ 、好ましくは $n = 1$ で、 R_3 が好ましくは CF_3 またはアルキル、例えばメチルまたはエチルであるか、 $n = 0$ で、 R_3 が好ましくは CF_3 である化合物および $X = C - R_{12}$ で、 R_{12} がハロゲン原子である化合物も選択される。
 R_{11} がハロゲン原子である化合物および R_{13} がハロアルキル、好ましくは CF_3 である化合物も好ましい。

10

20

30

40

50

本発明ではこれらの特徴を備えた二つ以上の化合物を選択するのが有利である。

式 (I) の好ましい化合物は R₁が C N で、R₃がハロアルキル、好ましくは C F₃またはエチルで、R₄が N H₂で、R₁₁および R₁₂が互いに独立にハロゲン原子であるか、および/または R₁₃がハロアルキルである化合物である。

式 (I) の化合物で定義されるアルキル基は一般に 1 ~ 6 個の炭素原子を含む。R₅および R₆を表す二価アルキレン基と R₅および R₆が結合する窒素原子とで形成される環は一般に 5-、6-または 7-員環である。

本発明で特に好ましい式 (I) の化合物は 1-[2,6-Cl₂4-C F₃フェニル]3-C N 4-[S O - C F₃]-5-N H₂ピラゾールであり、その一般名はフィプロニルである。

さらに、この化合物 A とは下記の点が異なる二つの化合物を挙げることができる：

(1) n = 0 , R₃ = C F₃

(2) n = 1 , R₃ = エチル

化合物 (B) としては特に幼虫ホルモンによく似た化合物、特に下記のものを挙げることができる：

アザジラクチン - アグリジン

ジオフェノラン (チバガイギー)

フェノキシカーブ (チバガイギー)

ヒドロプレン (サンドス)

キノプレン (サンドス)

メトプレン (サンドス)

ピリプロキシフェン (住友 / M g k)

テトラヒドロアザジラクチン (アグリジン)

4-クロロ-2-(2-クロロ-2-メチルプロピル)-5-(6-イド-3-ピリジルメトキシ)ピリジジン-3 (2 H) - オン、および、

キチン合成抑制剤、特に下記のものを挙げることができる：

クロルフルアズロン (石原産業)

シロマジン (チバガイギー)

ジフルベンズロン (ソルベイ・ダルファー)

フルアズロン (チバガイギー)

フルシクロクスロン (ソルベイ・ダルファー)

フルフェノクスロン (シアナミド)

ヘキサフルムロン (ダウ・エランコ)

ルフェヌロン (チバ・ガイギー)

テブフェノザイド (Rohm & Haas)

テフルベンズロン (シアナミド)

トリフルムロン (バイヤー)

これらの化合物は国際一般名 (イギリス、クライヴ・トムリン編殺虫剤マニュアル1994年第10版) で定義される。

また、キチン合成抑制剤として 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)フェニルウレア)、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)フェニルウレア) 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)フェニルウレア を挙げることができる。

ナヴァルロン (イサグロ、イタリア) も化合物 (B) として挙げることができる。

好ましい化合物 (B) はメトプレン、ピリプロキシフェン、ヒドロプレン、シロマジン、ルフェヌロン 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)フェニルウレア) である。

もう一つの好ましい化合物 (B) はナヴァルロンである。

上記 2 種類の化合物を併用し、好ましくは同時に投与する。

本発明の処置は 2 ヶ月、好ましくは 3 ヶ月毎に猫および犬に対して行うことが好ましい。

好ましくは、動物に対して 0.1 ~ 40、特に 1 ~ 20mg / kg の量の誘導体 (A) と、0.1 ~ 40、

10

20

30

40

50

特に 1 ~ 30mg / kg の量の化合物 (B) とを投与する。好ましい投与量は 5 ~ 15mg / kg の化合物 (A) と、0.5 ~ 15mg / kg の好ましい化合物 (B) とであり、その他の化合物 (B) では 10 ~ 20mg / kg である。

本発明方法の別の態様では、化合物 (A) および (B) を時間的に全く別々に塗布することができる。この場合、2 回の塗布の間に 1 ヶ月の間隔を置いて塗布を交互に行うのが好ましい。最初の塗布は化合物 (A) で実施するのが望ましい。

上記投与量は広範囲で変えることができるということに留意されたい。実際には重量がかなり違う動物に 1-N-フェニルピラゾールタイプの誘導体の化合物 (A) と化合物 (B) とが投与されるが、多くの場合、実際の使用量は好ましい投与量に対して 2、3 または 4 の係数だけ少ないか、多い。多量投与量の場合には動物に中毒を引き起こさないようにし、少量投与量の場合には恐らくより短い持続時間の実際効果を保持するようにする。

本発明方法の目的は治療ではなく、存在する寄生虫およびその残留物や排泄物を除去することによって動物の毛や皮膚を清潔にすることにある。このようにして処置した動物の毛は処置前と比べて外観および手触りがよい。

本発明は病原性寄生虫症の治療および予防を目的とする治療目的のための方法にも関するものである。

本発明方法は外部寄生虫、特にダニを防除するために使用することもできる。

本発明のさらに他の対象は、皮膚への局所塗布、特に小表面積に限定した塗布に適した、動物に適用可能な流体ビヒクル中に、上記定義の式 (I) の少なくとも一つの化合物 (A) と上記定義の化合物 (B) とをノミの駆除に有効な量および比率で含むことを特徴とする組成物、特に小哺乳動物のノミを防除するための組成物にある。

式 (I) において好ましいものは下記である：

R_1 が CN またはメチルで、

R_2 が $S(O)_n R_3$ で、

R_3 がアルキルまたはハロアルキルで、

R_4 が水素またはハロゲン原子であるか、基 $N R_5 R_6$ 、 $S(O)_m R_7$ 、 $C(O) R_7$ 、アルキル、ハロアルキルまたは $O R_8$ または基 $-N = C(R_9)(R_{10})$ を表し、

R_5 および R_6 がそれぞれ独立に水素原子またはアルキル、ハロアルキル、 $C(O)$ アルキル、または $S(O)_r C F_3$ 基を表すか、 R_5 および R_6 が一語になって酸素または硫黄等の一つまたは二つの二価ヘテロ原子を含んでいてもよい二価アルキレン基を形成し、

R_7 がアルキルまたはハロアルキル基を表し、

R_8 がアルキルまたはハロアルキル基もしくは水素原子を表し、

R_9 がアルキル基または水素原子を表し、

R_{10} が必要に応じてハロゲン原子または OH、-O-アルキル、-S-アルキル、シアノまたはアルキルのような一つまたは複数の基で置換されたフェニルまたはヘテロアリール基を表し、

R_{11} および R_{12} がそれぞれ独立に水素またはハロゲン原子を表し、

R_{13} がハロゲン原子またはハロアルキル、ハロアルコキシ、 $S(O)_q C F_3$ または $S F_5$ 基を表し、

m、n、q および r がそれぞれ独立に 0、1 または 2 に等しい整数を表し、

X が三価の窒素原子または $C - R_{12}$ 基を表し、炭素原子の他の三つの原子価が芳香環の一部を成し、

ただし、 R_1 がメチルのときは、 R_3 はハロアルキルで、 R_4 は $N H_2$ で、 R_{11} は C I で、 R_{13} は $C F_3$ で、X は N である。

特に、 R_1 が CN である式 (I) の化合物が選択される。

また、 R_2 が $S(O)_n R_3$ 、好ましくは $n = 1$ で、 R_3 が好ましくは $C F_3$ またはアルキル、例えばメチルまたはエチルであるか、 $n = 0$ で、 R_3 が好ましくは $C F_3$ である化合物および $X = C - R_{12}$ で、 R_{12} がハロゲン原子である化合物も選択される。

R_{11} がハロゲン原子である化合物および R_{13} がハロアルキル、好ましくは $C F_3$ である化合物も好ましい。

10

20

30

40

50

本発明ではこれらの特徴を備えた二つ以上の化合物を選択するのが有利である。

式 (I) の好ましい化合物は R₁が C N で、R₃がハロアルキル、好ましくは C F₃ またはエチルで、R₄が N H₂ で、R₁₁ および R₁₂ が互いに独立にハロゲン原子であるか、および / または R₁₃ がハロアルキルである化合物である。

本発明で特に好ましい式 (I) の化合物は 1-[2,6-Cl₂4-CF₃フェニル]-3-CN4-[SO-CF₃]5-NH₂-ピラゾールである。

さらに、この化合物 A とは下記の点が異なる二つの化合物を挙げることができる：

(1) n = 0 , R₃ = C F₃

(2) n = 1 , R₃ = エチル

式 (I) の化合物は国際特許公表 W0-A-87/3781号、93/6089号、94/21606号または欧州特許第 0,295,117号に記載されている方法あるいは化学合成分野の技術者の通常の方法に従って製造することができる。本発明化合物の製造に当たっては「ケミカルアブストラクト」の内容とその引用文献は自在に使用できるということが前提である。

上記の I G R タイプの化合物の中ではメトプレン、ピリプロキシフェン、ヒドロプレン、シロマジン、ルフェヌロンおよび 1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-(フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレアが好ましい。また、ノヴァフロンも好ましい。

式 (I) の化合物と化合物 (B) との重量比は 80 / 20 ~ 20 / 80 の範囲にあるのが好ましい。

流体ビヒクルは単純なものでも、複合物質でよく、選択した投与経路および方法に適合させる。

点状塗布用組成物はさらに下記 b) ~ d) を含むのが好ましい：

b) 結晶化抑制剤、特に 1 ~ 20% (W / V)、好ましくは 5 ~ 15% の比率で存在するもの。下記 c) で定義される溶剤中に 10% (W / V) の式 (I) の化合物と、この抑制剤 10% とを含む 0.3ml の溶液 A をガラススライド上に 20 で 24 時間載せ、ガラススライド上に結晶がわずかにあるか全くない、特に 10 個以下の結晶があるか、好ましくは全く結晶がないことが肉眼で確認できる抑制剤、

c) 誘電率が 10 ~ 35、特に 20 ~ 30 の有機溶剤；この溶剤 c) の含有率は組成物全体 100% となる値である。

d) 沸点が 100 以下、好ましくは 80 以下で、誘電率が 20 ~ 30 の有機補助溶剤；この補助溶剤は、d) / c) の重量 / 重量 (W / W) 比が 1 ~ 15 ~ 1 / 2 の範囲にあるのが好ましい。この溶剤は特に乾燥促進剤として作用するように揮発性で、水および / または溶剤 c) と混和性である。

好ましくはないが、点状塗布用の組成物は 0 ~ 30% (単位容量当たりの容量、V / V)、特に 0 ~ 5% の比率で水を含んでもよい。

本発明の点状塗布用の組成物は空気酸化を抑制するための酸化防止剤を含むことができる。この酸化防止剤は 0.005 ~ 1% (W / V)、特に 0.01 ~ 0.05% の比率で存在する。

ペット、特に、猫および犬を対象とする本発明の組成物は一般に皮膚に塗布して使用する (「点状」または「流し込み」塗布)。これは一般に 2 ヶ所で、好ましくは動物の両肩の間に位置する 10cm² 以下、特に 5 ~ 10cm² の表面積に対する局所的な塗布である。本発明組成物は一度塗布すると動物の体全体に広がってゆき、結晶化したり、毛の外観または手触りを変えたりすることなく (特に、白っぽい付着物や埃っぽい外観がない)、乾燥する。本発明の点状塗布用組成物は塗布および乾燥後の効果、作用の速さ、動物の毛の好ましい外観という点で特に有利である。

本発明で使用できる有機溶剤 c) としては、アセトン、アセトニトリル、ベンジルアルコール、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、プロミレングリコール、2-ピロリドン、特に、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およびフタル酸ジエチルあるいはこ

10

20

30

40

50

れら溶剤の少なくとも二つの混合物を挙げることができる。

本発明で使用できる結晶化抑制剤 b) としては特に下記のを挙げることができる：

〔1〕ポリビニルピロリジン、ポリビニルアルコール、酢酸ビニルとビニルピロリドンとのコポリマー、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、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メタクリル酸塩等のアクリル誘導体、

〔2〕アルカリ性ステアレート、特に、ステアリン酸ナトリウム、カリウムまたはアンモニウム；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；硫酸アルキル、特に硫酸ナトリウムラウリルおよび硫酸ナトリウムセチル；ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ジオクチルスルホ琥珀酸ナトリウム；脂肪酸、特にヤシ油から得られた脂肪酸等の陰イオン界面活性剤、

〔3〕式 $N^+R'R''R'''R''''$ 、 Y^- （ここで、基 R は、必要に応じてヒドロキシル化した炭化水素基であり、 Y^- はハロゲン化物、硫酸塩およびスルホン酸塩陰イオン等の強酸の陰イオンである）で表される水溶性第 4 アンモニウム塩のような陽イオン界面活性剤；臭化セチルトリメチルアンモニウムは使用できる陽イオン界面活性剤に含まれる、

〔4〕式 $N^+R'R''R'''$ （ここで、基 R は必要に応じてヒドロキシル化した炭化水素基であり）で表されるアミン。オクタデシルアミン塩酸は使用できる陰イオン界面活性剤に含まれる、

〔5〕必要に応じてポリオキシエチレン化したソルビタンエステル、特にポリソルベート 80、ポリオキシエチレン化アルキルエーテル；ステアリン酸ポリエチレングリコール、キヤスターオイル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、酸化エチレンおよび酸化プロピレンのコポリマー等の非イオン界面活性剤、

〔6〕ベタインの置換ラウリル化合物等の両性界面活性剤、
あるいは、これら結晶化抑制剤の少なくとも二つの混合物。

特に好ましくは、一対の結晶化抑制剤、すなわちポリマータイプの皮膜形成剤と界面活性剤との組合せを用いる。

これらの薬剤の中では特に結晶化抑制剤 b) として挙げた化合物から選択する。特に有利なポリマータイプの皮膜形成剤としては下記のを挙げることができる：

各種ポリビニルピロリドン、

ポリビニルアルコール、ならびに

酢酸ビニルとビニルピロリドンのコポリマー。

また、界面活性剤としては非イオン界面活性剤、好ましくはポリオキシエチレン化ソルビタンエステル、特に、各種のポリソルベート、例えばポリソルベート 80 を挙げることができる。

皮膜形成剤および界面活性剤は上記結晶化抑制剤の全体量の範囲内または同一量で均質混合することができる。

上記組合せによって動物の毛で結晶化せず、被膜の外観が非常に好ましい、高濃度の活性材料にしても粘着性または粘着質外観を帯びる傾向がないという目的を達成することができる。

補助溶剤 d) としては特に無水エタノール、イソプロパノール、メタノールを挙げることができる。

酸化防止剤としては通常の薬剤、特にブチルヒドロキシアニゾール、ブチルヒドロキシトルエン、アスコルビン酸、メタ亜硫酸水素ナトリウム、プロピル没食子酸塩およびチオ硫酸ナトリウムあるいはこれらの薬剤の二つ以上の混合物を挙げることができる。

本発明の点状塗布用組成物は一般に上記定義の構成要素を単純に混合するだけで製造できるが、まず第 1 に活性材料を主溶剤中に混合した後に他の成分または補助剤を添加するのが有利である。

使用量は動物の重量に応じて 0.3 ~ 1 ml、特に猫については約 0.5 ml、犬については約 0.3 ~ 3 ml が好ましい。

10

20

30

40

50

本発明の組成物は、一般に動物の両肩の間の皮膚の小面積に点状塗布するための濃縮乳濁液、懸濁液または溶液の形にするのが特に好ましい（点状塗布溶液）。明らかにこれにより好ましくはないが、噴霧用溶液または懸濁液の形、動物の体に流したい、塗り付ける溶液、懸濁液または乳濁液の形（流し込み溶液）、オイル、クリーム、軟膏あるいは局所投与用のその他任意の流体配合物の形にすることができる。

直ちに使用可能な組成物は0.1~40mg/kgの式(I)の化合物(A)と、0.1~40mg/kgの化合物(B)との投与量を含むのが有利である。点状塗布用の直ちに使用可能な組成物の投与量の組成は1~20mg/kg、好ましくは2~10mg/kgの化合物(A)、特にフィプロニルと、1~30mg/kg、好ましくは2~10mg/kgの化合物(B)または10~20mg/kgの別の化合物(B)とを含む。

10

各動物用にそれぞれ1~10、10~20および20~40kgに計量したすぐ使用できる組成物にするのが好ましい。

時間をずらして使用する別の態様では、式(I)の化合物、特にフィプロニルを含む組成物と、化合物(B)、特にピリプロキシフェンを含む組成物とを分けて組み合わせたキットを同じパッケージにしたものにすることができる。各組成物は皮膚への塗布可能なビヒクルを含んでいる。

二つの組成物はそれぞれ局部点状塗布用の形をしており、好ましくは1回の使用につき必要投与量だけ含んだ容器に入れるのが好ましい。従って、例えば、キットは一つのパッケージにそれぞれが一回分の投与量の化合物(A)の組成物を含む三つの容器と、それぞれが一回分の投与量の化合物(B)の組成物を含む三つの容器とを収容でき、容器(A)と容器(B)の識別は標示、形状または色で行う。また、容器(A)および(B)は例えば一カ月の間隔をおいて交互に使用し、例えば容器(A)から使用を開始しなければならない旨を記載した注意書きを付ける。

20

本発明の組成物、特に、点状塗布用の組成物は、哺乳動物、特に猫や犬等の小哺乳動物のノミに対する非常に長く持続する処置として極めて有効であることが証明されている。

フィプロニルのような化合物(A)は皮脂中に溶解して動物の体全体を被覆し、皮脂腺中に濃縮される。この皮脂腺から非常に長い期間にわたって化合物が徐々に放出されるという発見はこれら組成物の効力の長い持続性をよく説明するものであり、おそらく併用する化合物(B)の作用の長い持続性も説明できるであろう。

本発明はさらに、その他の寄生虫、特にダニに対しても効果を発揮し、本発明の組成物の使用は獣医学の基準に従い、実際に得られる真の効用を持つことが証明される外部寄生虫、あるいは、内部寄生虫の防除にまで拡大することができる。従って、例えばフィプロニルおよびフルアズロンを基材とする組成物はダニに対して使用することも可能である。必要に応じて、本発明の組成物は別の殺虫剤、特にイミダクロプリドを含むことができる。本発明の他の対象は上記定義の組成物の製造での上記定義の少なくとも一つの式(I)の化合物(A)と少なくとも一つのIGRタイプの化合物(B)との使用にある。

30

本発明の別の利点および特徴は下記の説明から明らかになるであろう。しかし、本発明が下記実施例に限定されるものではない。

実施例

以下に説明する組成物製造の実施例では式(I)の化合物(A)としてフィプロニルとして知られる化合物を使用する。

40

本発明の皮膚への局部塗布用組成物の製造例では下記の構成要素を混合するのが有利である：

a 1 化合物(B)を1~20%の比率（単位容量当たりの重量としての百分率W/V）

a 2 式(I)の化合物(A)を1~20%、好ましくは5~15%の比率（単位容量当たりの重量としての百分率W/V）

例えば、本発明組成物は構成要素b、cおよびdの各々の代表要素を含む液体媒質中に化合物(A)および(B)を下記の濃度〔P/V〕で含む（合計容量は1mlである）。

実施例 1

フィプロニル 10%

50

ピリプロキシフェン 5 %

実施例 2

フィプロニル 5 %

ピリプロキシフェン 5 %

実施例 3

フィプロニル 5 %

ピリプロキシフェン 20%

実施例 4

フィプロニル 10%

メトプレン 30%

実施例 5

フィプロニル 10%

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

ニルウレア 5 %

猫は一匹につき100匹のノミを寄生させ、10日毎に寄生を繰り返した。最初の徴候と同時に0.1ml/kgの実施例1の組成物を皮膚に局部塗布した。処置の2ヵ月後で最後の寄生から10日後にノミは検出されず、収集した卵は生存能力がなかった。

実施例1および実施例2の組成物を用いて同じ方法で処置した犬は、組成物の塗布から2ヵ月後に同じ処置効果を示した。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭63-316771(JP,A)
特開平02-088557(JP,A)
欧州特許出願公開第00516590(EP,A1)
特開平04-229125(JP,A)
特開昭63-072631(JP,A)
特開平06-211792(JP,A)
特開平07-179307(JP,A)
特開平09-169644(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A01N 37/36
A01N 25/00 102
A01N 25/02
A01N 43/40 101
A01N 47/02
CA(STN)
REGISTRY(STN)