

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6251173号
(P6251173)

(45) 発行日 平成29年12月20日 (2017.12.20)

(24) 登録日 平成29年12月1日 (2017.12.1)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

A 6 1 P 33/00 1 7 1

請求項の数 7 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2014-533062 (P2014-533062)	(73) 特許権者	504137912
(86) (22) 出願日	平成25年8月29日 (2013.8.29)		国立大学法人 東京大学
(86) 国際出願番号	PCT/JP2013/073077		東京都文京区本郷七丁目3番1号
(87) 国際公開番号	W02014/034751	(73) 特許権者	000232623
(87) 国際公開日	平成26年3月6日 (2014.3.6)		日本農薬株式会社
審査請求日	平成28年8月5日 (2016.8.5)		東京都中央区京橋1丁目19番8号
(31) 優先権主張番号	特願2012-189499 (P2012-189499)	(74) 代理人	100077012
(32) 優先日	平成24年8月30日 (2012.8.30)		弁理士 岩谷 龍
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	北 潔
			東京都文京区本郷七丁目3番1号 国立大 学法人東京大学内
		(72) 発明者	諏訪 明之
			大阪府河内長野市小山田町345 日本農 薬株式会社総合研究所内

最終頁に続く

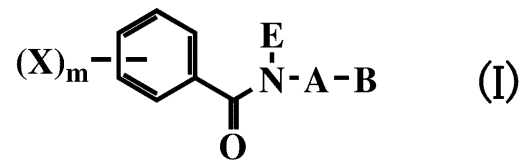
(54) 【発明の名称】 内部寄生虫防除剤及びその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I)

【化1】



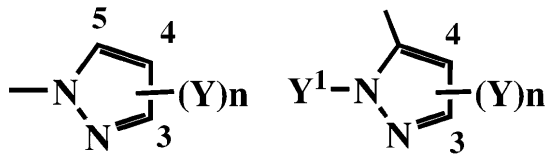
{式中、Xは同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；(C₁-C₆)アルキル基；ハロ(C₁-C₆)アルキル基；(C₁-C₆)アルコキシ基；ハロ(C₁-C₆)アルコキシ基；(C₁-C₆)アルキルチオ基；ハロ(C₁-C₆)アルキルチオ基；を示す。mは1又は2の整数を示す。

AはC₂アルキレン基；又は(C₁-C₆)アルキル基で置換された置換C₂アルキレン基を示す。当該C₂アルキレン基及び置換C₂アルキレン基は、-O-及び-N(R)- (式中、Rは水素原子を示す。)から選択される基を少なくとも1つ途中に挟んでいてもよい。

Eは水素原子；(C₁-C₆)アルキル基；(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル基；(C₁-C₆)アルキルカルボニル基；又は(C₁-C₆)アルコキシカルボニル基を示す。

Bは下記 B 5 又は B 6 で表される基を示す。

【化 2】



B5

B6

(式中、Yは同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；ヒドロキシ基；(C₁－C₆)アルキル基；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；(C₂－C₆)アルケニル基；ハロ(C₂－C₆)アルケニル基；(C₂－C₆)アルキニル基；ハロ(C₂－C₆)アルキニル基；(C₁－C₆)アルコキシ基；ハロ(C₁－C₆)アルコキシ基；(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルコキシ基；(C₂－C₆)アルケニルオキシ基；ハロ(C₂－C₆)アルケニルオキシ基；(C₂－C₆)アルキニルオキシ基；ハロ(C₂－C₆)アルキニルオキシ基；(C₁－C₆)アルキルチオ基；ハロ(C₁－C₆)アルキルチオ基；(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；ハロ(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；(C₁－C₆)アルキルスルホニル基；ハロ(C₁－C₆)アルキルスルホニル基；(C₁－C₆)アルコキシカルボニル基；(C₁－C₆)アルコキシイミノ(C₁－C₃)アルキル基；(C₃－C₃₀)トリアルキルシリル基；モノ(C₁－C₆)アルキルスルホニルアミノ基；モノハロ(C₁－C₆)アルキルスルホニルアミノ基；フェニル基；置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換フェニル基；フェノキシ基；置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換フェノキシ基；ヘテロ環基；置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換ヘテロ環基；ヘテロ環オキシ基又は置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換ヘテロ環オキシ基を示す。

置換基群Zはハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；(C₁－C₆)アルキル基；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；(C₂－C₆)アルケニル基；ハロ(C₂－C₆)アルケニル基；(C₂－C₆)アルキニル基；ハロ(C₂－C₆)アルキニル基；(C₁－C₆)アルコキシ基；ハロ(C₁－C₆)アルコキシ基；(C₂－C₆)アルケニルオキシ基；ハロ(C₂－C₆)アルケニルオキシ基；(C₂－C₆)アルキニルオキシ基；ハロ(C₂－C₆)アルキニルオキシ基；(C₁－C₆)アルキルチオ基；ハロ(C₁－C₆)アルキルチオ基；(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；ハロ(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；(C₁－C₆)アルキルスルホニル基；ハロ(C₁－C₆)アルキルスルホニル基；(C₁－C₆)アルコキシカルボニル基又は(C₁－C₆)アルコキシイミノ(C₁－C₃)アルキル基を示す。Y¹は(C₁－C₆)アルキル基を示す。

nは1～3の整数を示す。

構造式中の各番号はYの置換位置を示し、棒線の位置でBがAに結合していることを示す。) }

で表されるカルボキサミド誘導体又はその塩類を有効成分とする哺乳類又は鳥類に属する動物に寄生する内部寄生虫防除剤。

【請求項 2】

Yが、同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；(C₁－C₆)アルキル基；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；(C₁－C₆)アルコキシ基；ハロ(C₁－C₆)アルコキシ基；(C₁－C₆)アルキルチオ基；ハロ(C₁－C₆)アルキルチオ基；置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換フェニル基；ピリジル基；ヘテロ環オキシ基又は置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換ヘテロ環ピリジリオキシ基を示し、置換基群Zはハロゲン原子；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；を示す、請求項 1 に記載の内部寄生虫防除剤。

【請求項3】

BがB5である請求項1又は2に記載の内部寄生虫防除剤。

【請求項4】

Xが同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；(C₁－C₆)アルキル基；又はハロ(C₁－C₆)アルキル基であり、mが1又は2であり、AがC₂アルキレン基；又は(C₁)アルキル基で置換されたC₂アルキレン基であり、Eが水素原子であり、BがB5であり、Yが同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；又はハロ(C₁－C₆)アルキル基であり、nが1～3の整数である請求項1に記載の内部寄生虫防除剤。

【請求項5】

請求項1乃至4のいずれか1項に記載の内部寄生虫防除剤の有効量を、ヒト以外の哺乳類又は鳥類に、経口又は非経口投与することを特徴とする内部寄生虫の防除方法。 10

【請求項6】

請求項1乃至4のいずれか1項に記載の内部寄生虫防除剤の有効量を、ヒト以外の哺乳類に経口又は非経口投与することを特徴とする内部寄生虫の防除方法。

【請求項7】

ヒト以外の哺乳類が家畜である請求項6に記載の内部寄生虫の防除方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カルボキサミド誘導体又はその塩類を有効成分として含有する内部寄生虫防除剤、及び当該防除剤を経口又は非経口投与することを特徴とする内部寄生虫の防除方法に関する。 20

【背景技術】

【0002】

一般に寄生虫症は、寄生虫、即ち、単細胞の原生動物（原虫類）、多細胞の蠕虫類或いは節足動物等が動物宿主に寄生感染することにより引き起こされる。寄生虫症は、先進国では、環境衛生の改善により著明に減少したとされるが、世界的見地から見れば、特に開発途上国に於いて広く蔓延し、多大な被害を与えている。

【0003】

近年、先進国でもこれらの諸外国への長・短期旅行者によって感染源が移入されることがあり、また、輸入食品・冷凍食品・生肉・魚肉などの摂取からの感染、家畜・ペットからの感染など寄生虫症が新たな増加傾向を見せ始めている。更に、免疫抑制剤、抗がん剤等の大量投与、AIDS感染などで免疫不全となり、従来、非病原性或いは低病原性であった寄生虫が病原性を獲得する日和見感染が問題となっている。 30

【0004】

また、寄生虫症は、豚、馬、牛、羊、犬、猫及び家禽等の家畜動物に於いて普遍的かつ重大な経済問題である。即ち、寄生虫の感染によって感染動物は貧血、栄養失調、衰弱、体重損失、腸管壁及び組織、器官の重大な損傷を起こし、飼料効率の低下や生産性低下の一因となっており、経済的な損失が大きい。そのため、新規な駆虫剤或いは抗原虫剤等の内部寄生虫防除剤が常に求められてきた。 40

【0005】

ところで、従来、ある種のカルボキサミド誘導体が殺菌活性を有することが知られている（例えば、特許文献1乃至13を参照。）。また、ある種のカルボキサミド誘導体が、農作物を加害するセンチュウに対して効果があることが知られている（例えば、特許文献4又は5を参照。）が、しかしながら、特許文献1～13には、該文献に記載された化合物が哺乳類又は鳥類などの動物に寄生する内部寄生虫に対して有効であることは一切の記載も示唆もされていない。

【0006】

更に、内部寄生虫の呼吸系酵素の一つであるミトコンドリア複合体IIのコハク酸-ユビキノン酸化還元酵素を阻害する化合物が、内部寄生虫防除剤となりうることが報告されて 50

いる（例えば、非特許文献 1 を参照。）が、カルボキサミド誘導体がミトコンドリア複合体 II のコハク酸-ユビキノン酸化還元酵素を阻害するか否かについては知られていなかった。また上記した特許文献 1 ～ 13 にも、カルボキサミド誘導体がミトコンドリア複合体 II のコハク酸-ユビキノン酸化還元酵素の阻害活性を有するか否かについては、一切の記載も示唆もされていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献 1】特開平 01-151546 号公報

【特許文献 2】国際公開第 2007/060162 号パンフレット

10

【特許文献 3】特開昭 53-9739 号公報

【特許文献 4】国際公開第 2007/108483 号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第 2008/126922 号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第 2008/062878 号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第 2008/101975 号パンフレット

【特許文献 8】国際公開第 2008/101976 号パンフレット

【特許文献 9】国際公開第 2008/003745 号パンフレット

【特許文献 10】国際公開第 2008/003746 号パンフレット

【特許文献 11】国際公開第 2009/012998 号パンフレット

【特許文献 12】国際公開第 2009/127718 号パンフレット

20

【特許文献 13】国際公開第 2010/106071 号パンフレット

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献 1】北 潔, 「感染」, Winter 2010, Vol. 40-4, p. 310-319

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

上記の状況に鑑み、本発明の課題は、駆虫剤又は抗原虫剤等の、新規な内部寄生虫防除剤を提供することを課題とする。

30

【課題を解決するための手段】

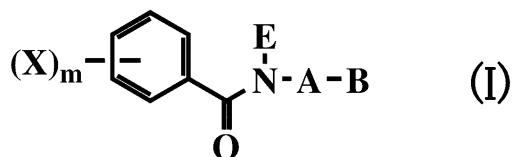
【0010】

本発明者等は上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体及びその塩類が、内部寄生虫に対して高い防除効果を有することを見出し、さらに種々の検討を重ねて本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は以下の発明に関する。

【0011】

[1] 一般式 (I)

【化 1】



40

{式中、Xは同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；アミノ基；(C₁-C₆)アルキル基；ハロ(C₁-C₆)アルキル基；(C₁-C₆)アルコキシ基；ハロ(C₁-C₆)アルコキシ基；(C₁-C₆)アルキルチオ基；ハロ(C₁-C₆)アルキルチオ基；(C₁-C₆)アルキルスルフィニル基；ハロ(C₁-C₆)アルキルスルフィニル基；(C₁-C₆)アルキルスルホニル基又はハロ(C₁-C₆)アルキルスルホニル基を示す。mは0～5の整数を示す。

50

Aは(C₁－C₈)アルキレン基；又はハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基及び(C₃－C₆)シクロアルキル基から選択される1以上の置換基で置換された置換(C₁－C₈)アルキレン基を示す。当該(C₁－C₈)アルキレン基及び置換(C₁－C₈)アルキレン基は、－O－、－S－、－SO－、－SO₂－及び－N(R)－(式中、Rは水素原子、(C₁－C₆)アルキル基、(C₃－C₆)シクロアルキル基、(C₁－C₆)アルキルカルボニル基又は(C₁－C₆)アルコキシカルボニル基を示す。)から選択される基を少なくとも1つ途中に挟んでもよい。また、前記アルキレン基又は1以上の置換基で置換された置換アルキレン基が、(C₃－C₆)又は(C₃－C₈)である場合、あるいは－O－、－S－、－SO－、－SO₂－及び－N(R)－(式中、Rは上記と同じ。)から選択される基を少なくとも1つ途中に挟んでいる(C₂－C₆)又は(C₂－C₈)である場合、Aは環状構造であってもよい。

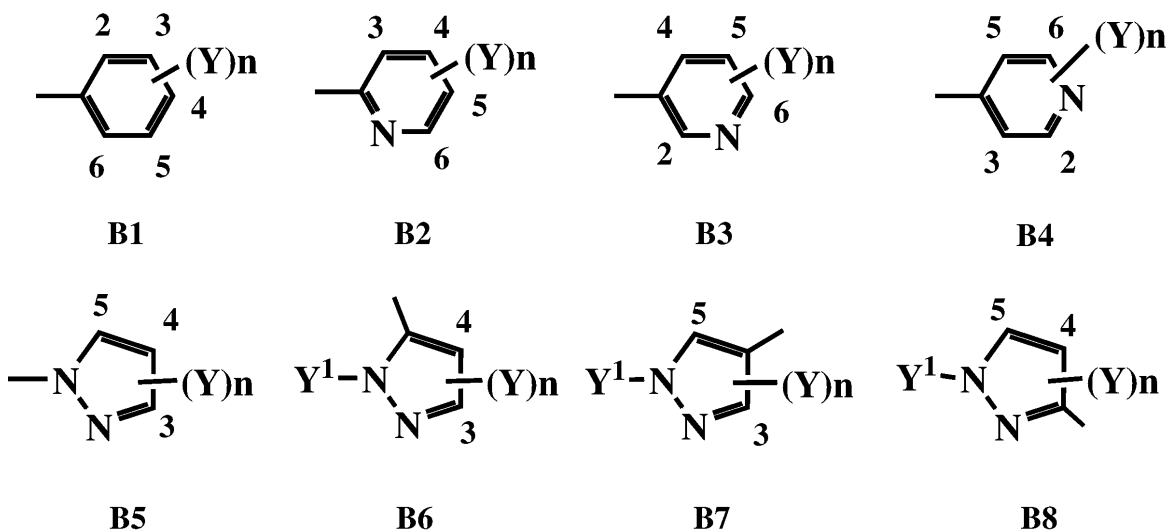
10

Eは水素原子；(C₁－C₆)アルキル基；(C₃－C₆)シクロアルキル基；(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルキル基；(C₁－C₆)アルキルカルボニル基；又は(C₁－C₆)アルコキシカルボニル基を示す。

Bは下記B1～B8で表される基を示す。

【0012】

【化2】



20

30

(式中、Yは同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；ヒドロキシ基；(C₁－C₆)アルキル基；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；(C₂－C₆)アルケニル基；ハロ(C₂－C₆)アルケニル基；(C₂－C₆)アルキニル基；ハロ(C₂－C₆)アルキニル基；(C₁－C₆)アルコキシ基；ハロ(C₁－C₆)アルコキシ基；(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルコキシ基；(C₂－C₆)アルケニルオキシ基；ハロ(C₂－C₆)アルケニルオキシ基；(C₂－C₆)アルキニルオキシ基；ハロ(C₂－C₆)アルキニルオキシ基；(C₁－C₆)アルキルチオ基；ハロ(C₁－C₆)アルキルチオ基；(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；ハロ(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；(C₁－C₆)アルキルスルホニル基；ハロ(C₁－C₆)アルキルスルホニル基；(C₁－C₆)アルコキシカルボニル基；(C₁－C₆)アルコキシイミノ(C₁－C₃)アルキル基；(C₃－C₃₀)トリアルキルシリル基；モノ(C₁－C₆)アルキルスルホニルアミノ基；モノハロ(C₁－C₆)アルキルスルホニルアミノ基；フェニル基；置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換フェニル基；フェノキシ基；置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換フェノキシ基；ヘテロ環基；置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換ヘテロ環基；ヘテロ環オキシ基又は置換基群Zから選択される1以上の置換基を環上に有する置換ヘテロ環オキシ基を示す。

40

置換基群Zはハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；(C₁－C₆)アルキル基；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；(C₂－C₆)アルケニル基；ハロ(C₂－C₆)アルケニル

50

基；(C₂－C₆)アルキニル基；ハロ(C₂－C₆)アルキニル基；(C₁－C₆)アルコキシ基；ハロ(C₁－C₆)アルコキシ基；(C₂－C₆)アルケニルオキシ基；ハロ(C₂－C₆)アルケニルオキシ基；(C₂－C₆)アルキニルオキシ基；ハロ(C₂－C₆)アルキニルオキシ基；(C₁－C₆)アルキルチオ基；ハロ(C₁－C₆)アルキルチオ基；(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；ハロ(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；(C₁－C₆)アルキルスルホニル基；ハロ(C₁－C₆)アルキルスルホニル基；(C₁－C₆)アルコキシカルボニル基又は(C₁－C₆)アルコキシイミノ(C₁－C₃)アルキル基を示す。Y¹は(C₁－C₆)アルキル基を示す。

nは0～5の整数を示す。

また、nが2～5の整数である場合において、隣り合う2つのYが一緒になって(C₃－C₅)アルキレン基；(C₃－C₅)アルケニレン基；(C₂－C₄)アルキレンオキシ基；(C₁－C₃)アルキレンジオキシ基又はハロ(C₁－C₃)アルキレンジオキシ基を示すことができる。構造式中の各番号はYの置換位置を示し、棒線の位置でBがAに結合していることを示す。) }

で表されるカルボキサミド誘導体又はその塩類を有効成分とする内部寄生虫防除剤。

[2] Aが(C₁－C₈)アルキレン基；又は同一若しくは異なってもよく、ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基及び(C₃－C₆)シクロアルキル基から選択される置換基で置換された置換(C₁－C₈)アルキレン基である前記[1]に記載の内部寄生虫防除剤。

[3] BがB1、B2又はB5である前記[1]又は[2]に記載の内部寄生虫防除剤。

[4] Xが同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；(C₁－C₆)アルキル基；又はハロ(C₁－C₆)アルキル基であり、mが1又は2であり、Aが(C₁－C₈)アルキレン基；又は(C₁－C₆)アルキル基で置換された(C₁－C₈)アルキレン基であり、Eが水素原子であり、BがB1、B2又はB5であり、Yが同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；(C₁－C₆)アルキル基；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；フェニル基；ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)アルコキシ基から選択される1以上の置換基を環上に有する置換フェニル基；フェノキシ基；ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)アルコキシ基から選択される1以上の置換基を環上に有する置換フェノキシ基；ピリジル基；ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)アルコキシ基から選択される1以上の置換基を環上に有する置換ピリジル基；ピリジリオキシ基；又はハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)アルコキシ基から選択される1以上の置換基を環上に有する置換ピリジリオキシ基であり、nが1～3の整数である前記[1]に記載の内部寄生虫防除剤。

[5] Xが同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；(C₁－C₆)アルキル基；又はハロ(C₁－C₆)アルキル基であり、mが1又は2であり、Aが(C₁－C₈)アルキレン基；又は(C₁－C₆)アルキル基で置換された(C₁－C₈)アルキレン基であり、Eが水素原子であり、BがB1、であり、Yが同一又は異なってもよく、ハロゲン原子；(C₁－C₆)アルキル基；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；フェニル基；ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)アルコキシ基から選択される1以上の置換基を環上に有する置換フェニル基；フェノキシ基；ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)アルコキシ基から選択される1以上の置換基を環上に有する置換フェノキシ基；ピリジル基；ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)アルコキシ基から選択される1以上の置換基を環上に有する置換ピリジル基；ピリジリオキシ基；又はハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)

10

20

30

40

50

アルコキシ基から選択される 1 以上の置換基を環上に有する置換ピリジルオキシ基であり、 n が 1 ～ 3 の整数である前記 [1] に記載の内部寄生虫防除剤。

[6] 前記 [1] 乃至 [5] のいずれかに記載の内部寄生虫防除剤の有効量を、ヒト以外の哺乳類又は鳥類に、経口又は非経口投与することを特徴とする内部寄生虫の防除方法。

[7] 前記 [1] 乃至 [5] のいずれかに記載の内部寄生虫防除剤の有効量を、ヒト以外の哺乳類に経口又は非経口投与することを特徴とする内部寄生虫の防除方法。

[8] ヒト以外の哺乳類が家畜である前記 [7] に記載の内部寄生虫の防除方法。

【発明の効果】

【0013】

本発明は、従来技術に比べて優れた性能を有する内部寄生虫防除剤として有用な化合物を提供するものである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体の定義について以下に説明する。

「 $(C_1 - C_8)$ アルキレン基」とはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基のように直鎖の炭素数 1 ～ 8 個のアルキレン基を示し、「 $(C_3 - C_5)$ アルキレン基」とは、例えばトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基等の直鎖の炭素原子数 3 ～ 5 個のアルキレン基を示す。「ハロゲン原子、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基及び $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル基から選択される置換基で置換された置換 $(C_1 - C_8)$ アルキレン基」における各置換基は同一又は異なってもよく、これらアルキレン炭素上のいずれの位置に結合していてもよい。また、「当該 $(C_1 - C_8)$ アルキレン基及び置換 $(C_1 - C_8)$ アルキレン基は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 及び $-N(R)-$ (式中、 R は水素原子、 $(C_1 - C_6)$ アルキル基、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル基、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニル基又は $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル基を示す。) から選択される基を少なくとも 1 つ途中に挟んでいてもよい」は、前記の無置換又は置換された直鎖 $(C_1 - C_8)$ アルキレン基の末端乃至内部に前述の列挙した基が挿入された構造を表し、エチレンオキシ基、エチレンチオ基、エチレンスルフィニル基、エチレンスルホニル基、エチレンアミノ基、プロピレンオキシ基、プロピレンチオ基、プロピレンスルフィニル基、プロピレンスルホニル基、プロピレンアミノ基、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 、などが具体的に挙げられる。

【0015】

「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子を示す。

「 $(C_1 - C_6)$ アルキル基」とは、例えばメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基、ノルマルペンチル基、ネオペンチル基、ノルマルヘキシル基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数 1 ～ 6 個のアルキル基を示し、「ハロ $(C_1 - C_6)$ アルキル基」とは、同一又は異なってもよい 1 以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数 1 ～ 6 個のアルキル基を示し、例えばトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、パーフルオロエチル基、ヘキサフルオロイソプロピル基、パーフルオロイソプロピル基、クロロメチル基、プロモメチル基、1-プロモエチル基、2, 3-ジプロモプロピル基等を示す。「 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル基」とは、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素原子数 3 ～ 6 個のシクロアルキル基を示す。

【0016】

「 $(C_2 - C_6)$ アルケニル基」とは、例えばビニル基、プロベニル基、ブテニル基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数 2 ～ 6 個のアルケニル基を示し、「ハロ $(C_2 - C_6)$ アルケニル基」とは、同一又は異なってもよい 1 以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数 2 ～ 6 個のアルケニル基を示し、例えばフルオロビニル基、

10

20

30

40

50

ジフルオロビニル基、パーフルオロビニル基、3, 3-ジクロロ-2-プロペニル基、4, 4-ジフルオロ-3-ブテニル基等を示す。

【0017】

「(C₂-C₆) アルキニル基」とは、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数2~6個のアルキニル基を示し、「ハロ(C₂-C₆) アルキニル基」とは、同一又は異なってもよい1以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数2~6個のアルキニル基を示し、例えばフルオロエチニル基、パーフルオロプロピニル基、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブチニル基等を示す。

【0018】

「(C₁-C₆) アルコキシ基」とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、ノルマルプロポキシ基、イソプロポキシ基、ノルマルブトキシ基、セカンダリーブトキシ基、ターシャリーブトキシ基、ノルマルペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ノルマルヘキシルオキシ基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1~6個のアルコキシ基を示し、「ハロ(C₁-C₆) アルコキシ基」とは、同一又は異なってもよい1以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1~6個のアルコキシ基を示し、例えばトリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、パーフルオロエトキシ基、パーフルオロイソプロポキシ基、クロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、1-ブロモエトキシ基、2, 3-ジブロモプロポキシ基等を示す。

【0019】

「(C₁-C₆) アルコキシ(C₁-C₆) アルコキシ基」とは、例えばメトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、1-メトキシエトキシ基、2-メトキシエトキシ基、1-エトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基等の、炭素原子数1~6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基において置換可能な部位が、炭素原子数1~6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。

【0020】

「(C₁-C₆) アルコキシ(C₁-C₆) アルキル基」とは、例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、2-エトキシエチル基等の、炭素原子数1~6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基において置換可能な部位が、炭素原子数1~6個の直鎖もしくは分枝鎖状のアルコキシ基で置換された基を示す。

【0021】

「(C₂-C₆) アルケニルオキシ基」とは、例えばプロペニルオキシ基、ブテニルオキシ基、ペンテニルオキシ基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数2~6個のアルケニルオキシ基を示し、「ハロ(C₂-C₆) アルケニルオキシ基」とは、同一又は異なってもよい1以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数2~6個のアルケニルオキシ基を示し、例えばフルオロビニルオキシ基、ジフルオロビニルオキシ基、パーフルオロビニルオキシ基、3, 3-ジクロロ-2-プロペニルオキシ基、4, 4-ジフルオロ-3-ブテニルオキシ基等を示す。

【0022】

「(C₂-C₆) アルキニルオキシ基」とは、例えばプロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数2~6個のアルキニルオキシ基を示し、「ハロ(C₂-C₆) アルキニルオキシ基」とは、同一又は異なってもよい1以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数2~6個のアルキニルオキシ基を示し、例えばフルオロエチニルオキシ基、パーフルオロプロピニルオキシ基、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブチニルオキシ基等を示す。

【0023】

「(C₁-C₆) アルキルチオ基」とは、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、ノルマルプロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ノルマルブチルチオ基、セカンダリーブチルチオ基、ターシャリーブチルチオ基、ノルマルペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ノルマルヘキシルチオ基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1~6個のアルキルチオ基を示し

10

20

30

40

50

、「ハロ ($C_1 - C_6$) アルキルチオ基」とは、同一又は異なってもよい1以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルキルチオ基を示し、例えばトリフルオロメチルチオ基、ジフルオロメチルチオ基、パーフルオロエチルチオ基、パーフルオロイソプロピルチオ基、クロロメチルチオ基、ブロモメチルチオ基、1-ブロモエチルチオ基、2, 3-ジブロモプロピルチオ基等を示す。

【0024】

「($C_1 - C_6$) アルキルスルフィニル基」とは、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、ノルマルプロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ノルマルブチルスルフィニル基、セカンダリーブチルスルフィニル基、ターシャリーブチルスルフィニル基、ノルマルペンチルスルフィニル基、イソペンチルスルフィニル基、ノルマルヘキシルスルフィニル基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルキルスルフィニル基を示し、「ハロ ($C_1 - C_6$) アルキルスルフィニル基」とは、同一又は異なってもよい1以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルキルスルフィニル基を示し、例えばトリフルオロメチルスルフィニル基、ジフルオロメチルスルフィニル基、パーフルオロエチルスルフィニル基、パーフルオロイソプロピルスルフィニル基、クロロメチルスルフィニル基、ブロモメチルスルフィニル基、1-ブロモエチルスルフィニル基、2, 3-ジブロモプロピルスルフィニル基等を示す。

10

【0025】

「($C_1 - C_6$) アルキルスルホニル基」とは、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ノルマルプロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ノルマルブチルスルホニル基、セカンダリーブチルスルホニル基、ターシャリーブチルスルホニル基、ノルマルペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ノルマルヘキシルスルホニル基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示し、「ハロ ($C_1 - C_6$) アルキルスルホニル基」とは、同一又は異なってもよい1以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示し、例えばトリフルオロメチルスルホニル基、ジフルオロメチルスルホニル基、パーフルオロエチルスルホニル基、パーフルオロイソプロピルスルホニル基、クロロメチルスルホニル基、ブロモメチルスルホニル基、1-ブロモエチルスルホニル基、2, 3-ジブロモプロピルスルホニル基等を示す。

20

【0026】

「($C_1 - C_6$) アルキルカルボニル基」とは、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、ノルマルプロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、ノルマルブチルカルボニル基、ターシャリーブチルカルボニル基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルキルカルボニル基を示す。

30

【0027】

「($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニル基」とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ノルマルプロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ノルマルブトキシカルボニル基、ターシャリーブトキシカルボニル基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルコキシカルボニル基を示す。

【0028】

「($C_1 - C_6$) アルコキシイミノ ($C_1 - C_3$) アルキル基」とは、例えばメトキシイミノメチル基、エトキシイミノメチル基、ノルマルプロポキシイミノメチル基、イソプロポキシイミノエチル基等の直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のアルコキシイミノ ($C_1 - C_3$) アルキル基を示す。

40

【0029】

「($C_3 - C_{30}$) トリアルキルシリル基」とはトリメチルシリル基、トリエチルシリル基等の直鎖又は分岐鎖状の総炭素原子数3～30個のアルキルシリル基を示す。

【0030】

「モノ ($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ基」とは、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基等の直鎖又は分岐

50

鎖状の炭素原子数1～6個のモノアルキルスルホニルアミノ基を示し、「モノハロ ($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ基とは、同一又は異なってもよい1以上のハロゲン原子により置換された直鎖又は分岐鎖状の炭素原子数1～6個のモノアルキルスルホニルアミノ基を示し、例えば、トリフルオロメチルスルホニルアミノ基等を示す。

【0031】

Aが取りうる環状構造としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられる。

【0032】

「($C_3 - C_5$) アルケニレン基」とは、例えばプロペニレン基、1-ブテニレン基、2-ブテニレン基、ペンテニレン基等の、基中に1個又は2個の二重結合を有する直鎖状または分岐鎖状の炭素数3～5個のアルケニレン基を示す。

10

【0033】

「($C_2 - C_4$) アルキレンオキシ基」とは、 $-CH_2 - CH_2 - O -$ 、 $-CH_2 - C(CH_3)_2 - O -$ 、 $-CH_2 - CH_2 - CH_2 - O -$ 、 $-CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2 - O -$ 等が挙げられる。

【0034】

「($C_1 - C_3$) アルキレンジオキシ基」とは、 $-O - CH_2 - O -$ 、 $-O - CH_2 - CH_2 - O -$ 等の炭素数1～3のアルキレンジオキシ基を示し、「ハロ ($C_1 - C_3$) アルキレンジオキシ基」とは、同一又は異なってもよい1以上のハロゲン原子により置換された当該アルキレンジオキシ基を示し、例えば、 $-O - CF_2 - O -$ 、 $-O - CF_2 - CF_2 - O -$ 、 $-O - CCl_2 - O -$ 等を示す。

20

【0035】

「ヘテロ環基」としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5または6員の単環式芳香族ヘテロ環基又は3ないし6員の単環式非芳香族ヘテロ環基、並びに該単環式の芳香族又は非芳香族ヘテロ環がベンゼン環と縮合した縮合ヘテロ環基、又は該単環式の芳香族又は非芳香族ヘテロ環同士（ヘテロ環は異なってもよい）が縮合した縮合ヘテロ環基が挙げられる。

【0036】

「芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル等の単環式芳香族ヘテロ環基；キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、ピロピラジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピラジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロチエニル、ピラゾロトリアジニル等の芳香族縮合ヘテロ環基等が挙げられる。

30

【0037】

「非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、オキシラニル、チイラニル、アジリジニル、オキセタニル、チエタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、ジオキソリル、ジオキソラニル、ジヒドロオキサジアゾリル、2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、チオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-オキシドテトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、ジオキサニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロトリアゾリル、テトラヒドロトリアゾリル等の単環式非芳香族ヘテロ環基；ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、テトラヒドロベ

40

50

ンゾフラニル、クロメニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロフタラジニル等の非芳香族縮合ヘテロ環基等が挙げられる。

【0038】

一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体の塩類としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、磷酸塩等の無機酸塩類、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩類、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、トリメチルアンモニウム等の無機又は有機の塩基との塩類を例示することができる。

【0039】

一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体において、Xとして好ましくはハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；アミノ基；(C₁－C₆)アルキル基；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；(C₁－C₆)アルコキシ基；ハロ(C₁－C₆)アルコキシ基；(C₁－C₆)アルキルチオ基；ハロ(C₁－C₆)アルキルチオ基；(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；ハロ(C₁－C₆)アルキルスルフィニル基；(C₁－C₆)アルキルスルホニル基又はハロ(C₁－C₆)アルキルスルホニル基であり、特に好ましくはハロゲン原子；(C₁－C₆)アルキル基；又はハロ(C₁－C₆)アルキル基である。mとして特に好ましくは1又は2である。

【0040】

Aとして好ましくは(C₁－C₈)アルキレン基；又は同一若しくは異なってもよく、ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基及び(C₃－C₆)シクロアルキル基から選択される置換基で置換された置換(C₁－C₈)アルキレン基であり、当該(C₁－C₈)アルキレン基及び置換(C₁－C₈)アルキレン基は、－O－、－S－、－SO－、－SO₂－及び－N(R)－(式中、Rは水素原子、(C₁－C₆)アルキル基、(C₃－C₆)シクロアルキル基、(C₁－C₆)アルキルカルボニル基又は(C₁－C₆)アルコキシカルボニル基を示す。)から選択される基を少なくとも1つ途中に挟む場合も好ましい。さらに好ましくは(C₁－C₈)アルキレン基；又は(C₁－C₆)アルキル基で置換された置換(C₁－C₈)アルキレン基であり、特に好ましくはエチレン基；又は(C₁－C₆)アルキル基で置換されたエチレン基である。Aが環状構造をとれる場合、好ましい環状構造としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンが好ましく、特に好ましくはシクロプロパンである。なお、「Aが環状構造をとれる場合」とは、前記アルキレン基又は1以上の置換基で置換された置換アルキレン基が、(C₃－C₆)又は(C₃－C₈)である場合、あるいは－O－、－S－、－SO－、－SO₂－及び－N(R)－(式中、Rは上記と同じ。)から選択される基を少なくとも1つ途中に挟んでいる(C₂－C₆)又は(C₂－C₈)である場合を包含する。

【0041】

Eとして好ましくは水素原子；(C₁－C₆)アルキル基；(C₃－C₆)シクロアルキル基；(C₁－C₆)アルコキシ(C₁－C₆)アルキル基；(C₁－C₆)アルキルカルボニル基；又は(C₁－C₆)アルコキシカルボニル基であり、特に好ましくは水素原子である。

【0042】

Bとして好ましくはB1～B8であり、特に好ましくはB1、B2又はB5である。

Yとして好ましくはハロゲン原子；(C₁－C₆)アルキル基；ハロ(C₁－C₆)アルキル基；フェニル基；同一又は異なってもよく、ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)アルコキシ基から選択される置換基を環上に有する置換フェニル基；フェノキシ基；同一又は異なってもよく、ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－C₆)アルコキシ基及びハロ(C₁－C₆)アルコキシ基から選択される置換基を環上に有する置換フェノキシ基；ピリジル基；同一又は異なってもよく、ハロゲン原子、(C₁－C₆)アルキル基、ハロ(C₁－C₆)アルキル基、(C₁－

10

20

30

40

50

C₆) アルコキシ基及びハロ (C₁ - C₆) アルコキシ基から選択される置換基を環上に有する置換ピリジル基；ピリジルオキシ基；又は同一若しくは異なってもよく、ハロゲン原子、(C₁ - C₆) アルキル基、ハロ (C₁ - C₆) アルキル基、(C₁ - C₆) アルコキシ基及びハロ (C₁ - C₆) アルコキシ基から選択される置換基を環上に有する置換ピリジルオキシ基であり、特に好ましくはハロゲン原子；ハロ (C₁ - C₆) アルキル基；又は同一若しくは異なってもよく、ハロゲン原子、(C₁ - C₆) アルキル基、ハロ (C₁ - C₆) アルキル基、(C₁ - C₆) アルコキシ基及びハロ (C₁ - C₆) アルコキシ基から選択される置換基を環上に有する置換フェニル基である。Y¹として好ましくは (C₁ - C₆) アルキル基である。nとして好ましくは1～3の整数である。

【0043】

一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体は、その構造式中に1つ又は複数個の不斉中心又は二重結合を含む場合があり、2種以上の光学異性体、ジアステレオマー及び幾何異性体が存在する場合もあるが、本発明は各々の異性体が任意の割合で含まれる混合物をも全て包含するものである。

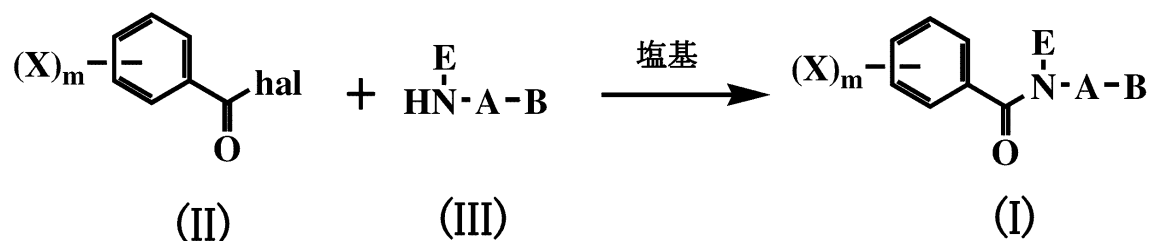
【0044】

一般式 (I) で表される化合物は、以下の製造方法によって製造することができるが、特開平01-151546号公報、国際公開第2007/060162号パンフレット、特開昭53-9739号公報、及び国際公開第2007/108483号パンフレット、国際公開第2008/101975号パンフレット、国際公開第2008/062878号パンフレット、国際公開第2008/101976号パンフレット、国際公開第2008/003745号パンフレット、国際公開第2008/003746号パンフレット、国際公開第2009/012998号パンフレット、国際公開第2009/127718号パンフレット、国際公開第2010/106071号パンフレットに記載の製造方法、若しくは新実験化学講座14 (丸善、昭和52年12月20日発行) に記載された方法、又はそれらの方法に準じた方法等によっても製造することができる。

【0045】

製造方法1.

【化3】



(式中、X、A、E、B、mは前記に同じくし、halはハロゲン原子を示す。)

一般式 (II) で表される酸ハロゲン化物と一般式 (III) で表されるアミン類とを塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させることにより、一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体を製造することができる。

【0046】

本反応における反応温度は通常 -20℃～120℃の範囲で、反応時間は通常0.2時間～24時間の範囲で行われる。一般式 (III) で表されるアミン類は一般式 (II) で表される酸ハロゲン化物に対して通常0.8～5倍モルの範囲で使用される。

本反応で使用できる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の酢酸塩類；カリウム-*t*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデック-7-エン等の第三級アミン類；ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の含窒素芳香族化合物等を挙げることができる。塩基の量は一般式 (II) で表される酸ハロゲン化物に対して通常0

． 5 ～ 10 倍モルの範囲で使用される。

【0047】

本反応は溶媒を使用しても使用しなくても良い。使用できる溶媒としては、本反応を著しく阻害しないものであれば良く、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-プロパノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の鎖状又は環状エーテル類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、1，3-ジメチルー2-イミダゾリジノン、水、酢酸等の極性溶媒を挙げることができ、これらの不活性溶媒は単独で又は2種以上混合して使用することができる。

【0048】

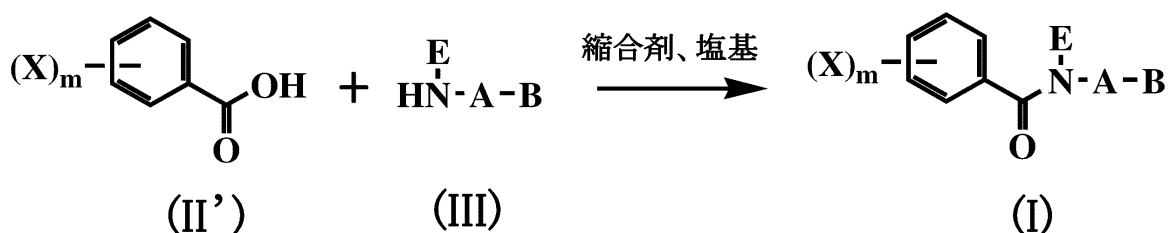
反応終了後、目的物を含む反応系から常法により目的物を単離すれば良く、必要に応じて再結晶、カラムクロマトグラフィー等で精製することにより目的物を製造することができる。

本反応に使用される一般式 (II) で表される酸ハロゲン化物は公知文献（例えば、国際公開第05/115994号パンフレット、国際公開第01/42223号パンフレット、国際公開第03/066609号パンフレット、国際公開第03/066610号パンフレット、国際公開第03/099803号パンフレット、国際公開第03/099804号パンフレット、国際公開第03/080628号パンフレット等）に記載の方法、又はこれらに準じた方法で製造することができ、一般式 (III) で表されるアミン類は国際公開第2007/108483号パンフレット等に記載の方法、又はこれらに準じた方法で製造することができる。

【0049】

製造方法2．

【化4】



（式中、X、A、E、B、mは前記に同じ。）

一般式 (II') で表される安息香酸誘導体と一般式 (III) で表されるアミン類とを縮合剤及び塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させることにより、一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体を製造することができる。

【0050】

本反応で使用する縮合剤としては、例えばシアノリン酸ジエチル (DEPC)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、1，3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、クロロ炭酸エステル類、ヨウ化2-クロロ-1-メチルピリジニウム等を例示することができ、その使用量は一般式 (II') で表される安息香酸誘導体に対して通常0.5～3倍モルの範囲で使用すればよい。

本反応における反応温度、反応時間、塩基、溶媒、単離方法などは製造方法1に準ずればよい。

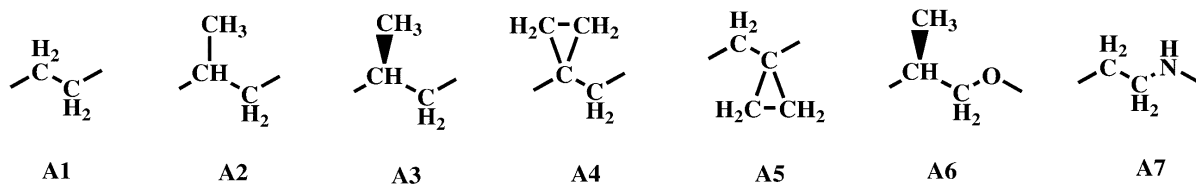
【0051】

製造方法1又は2などにより製造した一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体の代表例を第1表に例示するが、本発明はこれらに限定されるものではない。第1表におい

て、「Ph」はフェニル基を、「Py」はピリジル基を示す。「B 1」～「B 8」は前記と同じであり、「A 1」～「A 7」は下記の構造を示す。なお、物性は融点（℃）又は屈折率 n_D を示す。

【0052】

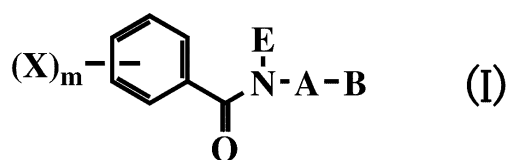
【化5】



10

【0053】

【化6】



【0054】

【表 1】

第 1 表

No.	(X)m	E	A	B	(Y)n, Y ¹	物性
1	2-CF ₃	H	A3	B5	3-Cl-5-CF ₃	88-89
2	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -5-Cl	66-67
3	2-CF ₃	H	A3	B5	3, 5-Cl ₂ -4-Br	115
4	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -4, 5-Cl ₂	114-119
5	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -5-Br	95-97
6	2-CH ₃	H	A3	B5	3-Cl-4-Br-5-CF ₃	135-136
7	2-CF ₃	H	A3	B5	3-Cl-4-Br-5-CF ₃	128-129
8	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(4-Cl-Ph)-4-Br	paste
9	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(4-F-Ph)-4-Br	nD=1.5470 (26.0°C)
10	2-CH ₃	H	A3	B5	3-Cl-5-CF ₃	117-120
11	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -4, 5-Br ₂	121-124
12	2-CF ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -4, 5-Cl ₂	114-119
13	2-CH ₃	H	A3	B5	3-CF ₃ -4, 5-Cl ₂	121-122
14	2-CF ₃	H	A3	B5	3, 4, 5-Br ₃	137-138
15	2-CH ₃	H	A3	B5	3, 4, 5-Cl ₃	129
16	2-Cl	H	A3	B5	3-Cl-5-CF ₃	92-94
17	2-Br	H	A3	B5	3-Cl-5-CF ₃	91-92
18	2-CF ₃	H	A3	B5	3-SCH ₃ -5-CF ₃	109-110
19	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(4-Cl-Ph)-4-Cl	paste
20	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(2, 4-Cl ₂ -Ph)-4-Br	paste
21	2-CF ₃	H	A3	B5	3-(Py-4-yl)-4, 5-Br ₂	167
22	2-CF ₃	H	A1	B6	3-CF ₂ CF ₂ CF ₃	128-129
23	2-CF ₃	H	A6	B2	3-Cl-5-CF ₃	118-119
24	2-CF ₃	H	A7	B2	3-Cl-5-CF ₃	114-116
25	2-CF ₃	H	A6	B6	1-CH ₃ -3-CF ₃	81.8-82.5
26	2-CF ₃	H	A1	B1	2-Cl-4-O(3-Cl-5-CF ₃ - Py-2-yl)	135.7-137.2

【 0 0 5 5 】

【表 2】

第 1 表 (続き)

No.	(X)m	E	A	B	(Y)n, Y ¹	物性
27	2-CF ₃	H	A1	B1	2-Cl-4-SOCH ₃	128.9-129.6
28	2-SCH ₃	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	106-108
29	2-SOCH ₃	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	109-110
30	2-SO ₂ CH ₃	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	138-142
31	2-SCHF ₂	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	103
32	2-OCF ₃	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	88-90
33	2-OH-3-NO ₂	H	A1	B1	2,4-Cl ₂	169-170
34	2-Cl	H	A1	B2	3-Cl-5-CF ₃	95-96
35	2-Br	H	A1	B2	3-Cl-5-CF ₃	104-106
36	2-I	H	A1	B2	3-Cl-5-CF ₃	128-129
37	2-CH ₃	H	A1	B2	3-Cl-5-CF ₃	107-109
38	4-CF ₃	H	A1	B2	3-Cl-5-CF ₃	151-152
39	2,6-F ₂	H	A1	B2	3-Cl-5-CF ₃	98-99
40	2,6-Cl ₂	H	A1	B2	3-Cl-5-CF ₃	110-111
41	2-CF ₃	H	A1	B1	3-OCF ₂ O-4	paste
42	2-I	H	A3	B5	3,4-Cl ₂ -5-CF ₃	paste

【0056】

本発明の内部寄生虫防除剤は、優れた抗内部寄生虫効果を示し、内部寄生虫に対して的確な防除効果を発揮する。本発明の内部寄生虫防除剤が適用できる動物とは、ヒト、ヒト以外の哺乳類又は鳥類に属する動物、並びに魚類である。ヒト以外の哺乳類としては、例えば、豚、馬、牛、羊、山羊、兎、ラクダ、水牛、鹿、ミンク、チンチラなどの家畜、犬、猫、猿などのペット、ラット、マウス、ゴールデンハムスター、モルモットなどの実験動物等が挙げられ、鳥類としては、鶏、カモ、合鴨、ウズラ、アヒル、ガチョウ、七面鳥などの家禽が挙げられ、魚類としてはブリ、カンパチ、マダイ、スズキ、ヒラメ、トラフグ、シマアジ、ヒラマサ、イシガキダイ、スギ、クロマグロ等の海産養殖魚類、アユ、ヤマメ、イワナ、コイ、フナ、ニジマス等の淡水養殖魚類が挙げられる。

【0057】

本発明の内部寄生虫防除剤が有効な、ヒトに寄生する内部寄生虫は、原虫類及び蠕虫類に大別される。原虫類としては、例えば、赤痢アメーバなどのアメーバ類 (Rhizopoda)、リーシュマニア、トリパノソーマ、トリコモナス等の鞭毛虫類 (Mastigophora)、マラリア原虫、トキソプラズマなどの孢子虫類 (Sporozoea)、大腸バランチジウムなどの繊毛虫類 (Ciliophora) が挙げられ、蠕虫類としては、例えば、蛔虫、アニサキス、イヌ蛔虫、毛様線虫、蟯虫、鉤虫 (ズビニ鉤虫、アメリカ鉤虫、ブラジル鉤虫など)、住血線虫、顎口虫、糸状虫 (フィラリア、バンクロフト糸状虫、マレー糸状虫など)、回施糸状虫 (オンコセルカ)、メジナ虫、施毛虫、糞線虫などの線虫類 (Nematoda)、大鉤頭虫などの鉤頭虫類 (Acanthocephala)、ハリガネムシなどの鉄線虫類 (Gordiacae)、チスイビルなどのヒル類 (Hirudinea)、日本住血吸虫、マンソン住血吸虫、ビルハルツ住血吸虫、肝吸虫、異形吸虫、蛭状吸虫、肺吸虫などの吸虫類 (Trematoda)、広節烈頭条虫、マンソン狐虫、芽殖狐虫、大複殖門条虫、テニア属条虫、(無鉤条虫、有鉤条虫、包虫 (エキノコックス) など)、模様条虫、瓜実条虫、有線条虫、サル裸頭条虫、ニベリン条虫などの条虫類 (Cestoda) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0058】

本発明の内部寄生虫防除剤が有効な、ヒト以外の哺乳類又は鳥類に属する動物に寄生する内部寄生虫は、原虫類及び蠕虫類に大別される。原虫類としては、アピコンプレックス類 (Apicomplexa) として、アイメリア (Eimeria)、イソスポラ (Isospora)、トキシプラズマ (Toxoplasma)、ネオスポラ (Neospora)、サルコシスチス (Sarcocystis)、ベスノイチア (Besnoitia)、ハモンディア (Hammondia)、クリプトスポリジウム (Cryptosporidium)、カリオスポラ (Caryospora) などのコクシジウム類 (Coccidia)、ロイコチトゾーン (Leucocytozoon)、マラリア原虫 (Plasmodium) などの住血胞子虫類 (Haemsporina)、ピロプラズマ (Theileria)、アナプラズマ (Anaplasma)、エペリスロゾーン (Eperythrozoon)、ヘモバルトネラ (Haemobartonella)、エールリッヒア (Ehrlichia) などのピロプラズマ類 (Piroplasma) など；その他のアピコンプレックス類として、ヘパトゾーン (Hepatozoon)、ヘモグリガリナ (Haemogregarina) など；微胞子虫類 (Microspora) として、エンケファリトゾーン (Encephalitozoon)、ノセマ (Nosema) など；鞭毛虫類 (Mastigophora) として、トリパノソーマ (Trypanosoma)、リーシュマニア (Leishmania) などのトリパノソーマ類 (Trypanosomatina)、キロマスティクス (Chilomastix)、トリコモナス (Trichomonas)、モノセルコモナス (Monocercomonas)、ヒストモナス (Histomonas) などのトリコモナス類 (Trichomonadida)、ヘキサミタ (Hexamita)、ジアルジア (Giardia)、などのディプロモナス類 (Diplomonadida) など、；肉質虫類 (Sarcodina) として、赤痢アメーバ (Entamoeba) などのアメーバ類など；繊毛虫類 (Ciliophora) として、大腸バランチジウム (Balantidium)、バクストネラ (Buxtonella)、ルーメン内繊毛虫 (Entodinium) など；

【0059】

蠕虫類としては、例えば、線虫類として、豚蛔虫 (Ascaris)、犬蛔虫および猫蛔虫 (Toxocara)、犬小蛔虫 (Toxascaris)、馬蛔虫 (Parascaris)、鶏蛔虫 (Ascaridia)、鶏盲腸虫 (Heterakis)、アニサキス (Anisakis) などの回虫類 (Ascaridida)、馬蟯虫 (Oxyuris)、ウサギ蟯虫 (Passalurus) などの蟯虫類 (Oxyurida)、馬円虫 (Strongylus)、捻転胃虫 (Haemonchus)、牛のオクテルターグ胃虫 (Ostertagia)、蛇状毛様線虫 (Trichostrongylus)、点状毛様線虫 (Cooperia)、細頸毛様線虫 (Nematodirus)、紅色毛様線虫 (Hyostrongylus)、牛腸結節虫 (Oesophagostomum)、大口腸線虫 (Chabertia)、犬鉤虫 (Ancylostoma)、狭頭鉤虫 (Uncinaria)、アメリカ鉤虫 (Necator)、牛鉤虫 (Bunostomum)、牛肺虫 (Dictyocaulus)、豚肺虫 (Metastrongylus)、犬肺虫 (Filaroides)、猫肺虫 (Aelurostrongylus)、広東住血線虫 (Angiostrongylus)、気管開嘴虫 (Syngamus)、豚腎虫 (Stephanurus) などの円虫類 (Strongylida)、糞線虫 (Strongyloides)、ミクロネマ (Micronema) などの桿線虫類 (Rhabditida)、ロデシア眼虫 (Thelazia)、マンソン眼虫 (Oxyspirura)、血色食道虫 (Spirocerca)、美麗食道虫 (Gongylonema)、大口馬胃虫 (Draschia)、小口馬胃虫 (Habronema)、類円豚胃虫 (Ascarops)、猫胃虫 (Physaloptera)、有棘顎口虫 (Gnathostoma) などの旋尾線虫類 (Spirurida)、犬糸条虫 (Dirofilaria)、馬糸条虫 (Setaria)、ディペタロネマ (Dipetalonema)、多乳頭糸状虫 (Parafilaria)、頸部糸状虫 (Onchocerca) などの糸状虫類 (Filariida)、パラフィラリア (Parafilaria)、沖縄糸状虫 (Stephanofilaria)、犬鞭虫 (Trichuris)、牛毛細線虫 (Capillaria)、ネズミ膀胱毛細線虫 (Trichosomoides)、旋毛虫 (Trichinella)、腎虫 (Dioctophyma) などのエノプリダ類 (Enoplida) など；吸虫類として、肝蛭 (Fasciola)、肥大吸虫 (Fasciolopsis) などの肝蛭類 (Fasciolata)、平腹双口吸虫 (Homalogaster) などの双口吸虫類 (Paramphistomatidae)、臍蛭 (Eurytrema)、槍形吸虫 (Dicrocoelium) などの二腔吸虫類 (Dicrocoelata)、壺形吸虫 (Pharyngostomum)、アラリア (Alaria) などの重口吸虫類 (Diplostomata)、浅田棘口吸虫 (Echinostoma)、エキノカスムス (Echinochasmus)、などの棘口吸虫類 (Echinostomata)、肺吸虫 (Paragonimus)、サケ中毒吸虫 (Nanophyetus) などの住胞吸虫類 (Troglorematoidea)、肝吸虫 (Clonorchis) などの後睾吸虫類 (Opisthorchiida)、異形吸虫 (Heterophyes)、横河吸虫 (Metagonimus) などの異形吸虫類 (Heterophyida)、鶏卵吸虫 (Prosthogonimus)

s)などの斜睾吸虫類(Plagiorchiida)、日本住血吸虫(Schistosoma)などの住血吸虫類(Schistosomatidae)など;条虫類として、日本海裂頭条虫(Diphyllbothrium)、マンソン裂頭条虫(Spirometra)などの擬葉類(Pseudophyllidea)、葉状条虫(Anoplocephala)、乳頭条虫(Paranoplocephala)、ベネデン条虫(Moniezia)、犬条虫(Dipylidium)、有線条虫(Mesocestoides)、豆状条虫、胞状条虫(Taenia)、猫条虫(Hydaticus)、多頭条虫(Multiceps)、単包条虫(Echinococcus)、多包条虫(Echinococcus)、有鉤条虫(Taenia)、無鉤条虫(Taeniarhynchus)、縮小条虫(Hymenolepis)、小形条虫(Vampirolepis)、方形条虫(Raillietina)、楔形条虫(Amoebotaenia)などの円葉類(Cyclophyllidea)など;鉤頭虫類として、大鉤頭虫(Macracanthorhynchus)、鎖状鉤頭虫(Moniliformis)など;舌虫類として、犬舌虫(Linguatula)など、その他種々の寄生虫が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

【0060】

更に蠕虫類として別呼称では、例えば、線虫類のエノプリダ属(Enoplida)として、鞭虫種(Trichuris spp.)、カピラリア種(Capillaria spp.)、トリコモソイデス種(Trichomosoides spp.)、トリキネラ種(Trichinella spp.)などが挙げられ、ラブディティダ属(Rhabditida)として、例えば、ミクロネマ種(Micronema spp.)及びストロンギロイデス種(Strongyloides spp.)などが挙げられ、ストロンギリダ属(Strongylida)として、例えば、ストロンギルス種(Strongylus spp.)、トリオドントホルス種(Triodontophorus spp.)、オエソファゴドントウス種(Oesophagodontus spp.)、トリコネマ種(Trichonemaspp.)、ジアロセファルス種(Gyalocephalus spp.)、シリンドロファリンクス種(Cylindropharynx spp.)、ポテリオストムム種(Poteriostomum spp.)、シクロコセルクス種(Cyclococercus spp.)、シリコステファヌス種(Cylicostephanus spp.)、オエソファゴストムム種(Oesophagostomum spp.)、カベルチア種(Chabertia spp.)、ステファヌルス種(Stephanurus spp.)、鉤虫種(Ancylostoma spp.)、有鉤虫種(Uncinaria spp.)、ブノストムム種(Bunostomum spp.)、グロボセファルス種(Globocephalus spp.)、シンガムス種(Syngamus spp.)、シアトストマ種(Cyathostoma spp.)、メタストロンギルス種(Metastrongylus spp.)、ジクチオカウルス種(Dictyocaulus spp.)、ムエレリウス種(Muellerius spp.)、プロトストロンギルス種(Protostrongylus spp.)、ネオストロンギルス種(Neostrongylus spp.)、シストカウルス種(Cystocaulus spp.)、ニューモストロンギルス種(Pneumostomum spp.)、スピコカウルス種(Spicocaulus spp.)、エラフォストロンギルス種(Elaphostomum spp.)、パレラフォストロンギルス種(Parelaphostomum spp.)、クレノソマ種(Crenosoma spp.)、パラクレノソマ種(Paracrenosoma spp.)、アンジオストロンギルス種(Angiostrongylus spp.)、アエルロストロンギルス種(Aelurostrongylus spp.)、フィラロイデス種(Filaroides spp.)、パラフィラロイデス種(Parafilaroides spp.)、トリコストロンギルス種(Trichostrongylus spp.)、ヘモンクス種(Haemonchus spp.)、オステルタギア種(Ostertagia spp.)、マーシャラギア種(Marshallagia spp.)、クーペリア種(Cooperia spp.)、ネマトディルス種(Nematodirus spp.)、ヒオストロンギルス種(Hyostrongylus spp.)、オベリスコイデス種(Obeliscoides spp.)、アミドストムム種(Amidostomum spp.)及びオルラヌス種(Ollulanus spp.)などが挙げられ、

20

30

40

【0061】

蟯虫属(Oxyurida)として、例えば、オキシウリス種(Oxyuris spp.)、エンテロビウス種(Enterobius spp.)、パスルルス種(Passalurus spp.)、サイファシア種(Syphacia spp.)、アスピキュルリス種(Aspiculuris spp.)及びヘテラキス種(Heterakis spp.)などが挙げられ、蛔虫属(Ascaridia)として、例えば、アスカリス種(Ascaris spp.)、トキサスカリス種(Toxascaris spp.)、トキシカラ種(Toxocara spp.)、パラスカリス種(Parascaris spp.)、アニサキス種(Anisakis spp.)及びアスカリディア種(Ascaridia spp.)などが挙げられ、スピルリダ属(Spirurida)として、例えば、顎口虫種(Gnathostoma spp.)、フィサロプテラ種(Physaloptera spp.)、テラジア種(Thelazia spp.)、ゴンギロネマ種(Gongylonema spp.)、ハブロネマ種(Habronema spp.)、パ

50

ラグロネマ種 (*Parabronema* spp.)、ドラシア種 (*Draschia* spp.) 及びドラクンクルス種 (*Dracunculus* spp.) などが挙げられ、フィラリイダ属 (*Filariida*) として、例えば、ステファノフィラリア種 (*Stephanofilaria* spp.)、パラフィラリア種 (*Parafilaria* spp.)、セタリア種 (*Setaria* spp.)、ロア種 (*Loa* spp.)、デイロフィラリア種 (*Dirofilaria* spp.)、リトモソイデス種 (*Litomosoides* spp.)、ブルギア種 (*Brugia* spp.)、ウチエレリア種 (*Wuchereria* spp.)、オンコセルカ種 (*Onchocerca* spp.) などが挙げられ、

【0062】

鉤頭虫類 (*Acanthocephala*) として、例えば、フィリコリス種 (*Filicollis* spp.)、モニリホルミス種 (*Moniliformis* spp.)、マクラカントルヒンクス種 (*Macracanthorhynchus* spp.)、プロステノルチス種 (*Prosthenorchis* spp.) などが挙げられ、吸虫類の単生類 (*Monogenea*) の亜綱として、例えば、ジロダクチルス種 (*Gyrodactylus* spp.)、ダクチロギルス種 (*Dactylogyrus* spp.) 及びポリストマ種 (*Polystoma* spp.) などが挙げられ、二生類の亜綱として、例えば、ディプロストムム種 (*Diplostomum* spp.)、ポストディプロストムム種 (*Posthodiplostomum* spp.)、住血吸虫種 (*Schistosoma* spp.)、トリコビルハルジア種 (*Trichobilharzia* spp.)、オルニトビルハルジア種 (*Ornithobilharzia* spp.)、オーストロビルハルジア種 (*Austrotrichobilharzia* spp.)、ジガントビルハルジア種 (*Gigantobilharzia* spp.)、ロイコクロリジウム種 (*Leucochloridium* spp.)、ブラキライマ種 (*Brachylaima* spp.)、棘口吸虫種 (*Echinostoma* spp.)、エノキパリフィウム種 (*Echinoparyphium* spp.)、エノキカススム種 (*Echinochasmus* spp.)、ヒポデレウム種 (*Hypoderaeum* spp.)、ファスキオラ種 (*Fasciola* spp.)、ファスキオロイデス種 (*Fascioloides* spp.)、肥大吸虫種 (*Fasciolopsis* spp.)、シクロコエルム種 (*Cyclocoelum* spp.)、チフロコエルム種 (*Typhlocoelum* spp.)、パラムフィストムム種 (*Paramphistomum* spp.)、カリコフオロン種 (*Calicophoron* spp.)、コチロホロン種 (*Cotylophoron* spp.)、ジガントコチレ種 (*Gigantocotyle* spp.)、フィスコエデリウム種 (*Fiscoederies* spp.)、ガストロチラクス種 (*Gastrothylacus* spp.)、ノトコチルス種 (*Notocotylus* spp.)、カタトロピス種 (*Catantropis* spp.)、プラジオルキス種 (*Plagiorchis* spp.)、プロストゴニムス種 (*Prosthogonimus* spp.)、ジクロコエリウム種 (*Dicrocoelium* spp.)、ユーリトレマ種 (*Eurytrema* spp.)、トログロトレマ種 (*Troglootrema* spp.)、肺吸虫種 (*Paragonimus* spp.)、コリリクム種 (*Collyriclum* spp.)、ナノフィエトウス種 (*Nanophyetus* spp.)、オピストルキス種 (*Opisthorchis* spp.)、クロノルキス種 (*Clonorchis* spp.)、メトルキス種 (*Metorchis* spp.)、異形吸虫種 (*Heterophyes* spp.) 及びメタゴニムス種 (*Metagonimus* spp.) などが挙げられ、

【0063】

条虫類の擬葉目 (*Pseudophyllidea*) として、例えば、裂頭条虫属種 (*Diphyllbothrium* spp.)、スピロメトラ種 (*Spirometra* spp.)、シストセファルス種 (*Schistocephalus* spp.)、リグラ条虫種 (*Ligula* spp.)、ボトリジウム種 (*Bothridium* spp.) 及び大複殖門条虫種 (*Diplogonoporus* spp.) が挙げられ、円葉目 (*Cyclophyllidea*) として、例えば、メソセストイデス種 (*Mesocostoides* spp.)、裸頭条虫種 (*Anoplocephala* spp.)、パラノプロセファラ種 (*Paranoplocephala* spp.)、モニエジア種 (*Moniezia* spp.)、チサノソムサ種 (*Thysanosomus* spp.)、チサニエジア種 (*Thysaniezia* spp.)、アビテリナ種 (*Avitellina* spp.)、ステレシア種 (*Stilesia* spp.)、シトテニア種 (*Cittotenia* spp.)、アンディラ種 (*Andrya* spp.)、ベルチエラ種 (*Bertiella* spp.)、チーニア種 (*Taenia* spp.)、エキノコッカス種 (*Echinococcus* spp.)、ヒダチゲラ種 (*Hydatigera* spp.)、ダヴェネア種 (*Davainea* spp.)、方形条虫種 (*Raillietina* spp.)、模様条虫種 (*Hymenolepis* spp.)、エキノレピス種 (*Echinolepis* spp.)、エキノコチレ種 (*Echinocotyle* spp.)、ジオルキス種 (*Diorchis* spp.)、ジピリジウム種 (*Dipylidium* spp.)、ジョイオイキシエラ種 (*Joyeuxiella* spp.) 及びジプロピリジウム種 (*Diplopylidium* spp.) などの種に属する寄生虫や、その他鉤頭虫類、舌虫類に属する種々の寄生虫が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

また、魚類に寄生する寄生虫には以下のものが挙げられる。

ハダ虫として、ネオベネデニア・ギレレ (*Neobenedenia girellae*)、ベネデニア・セリオラエ (*Benedenia seriola*)、ベネデニア・セキイ (*Benedenia sekii*)、ベネデニア・ホシナイ (*Benedenia hoshinai*)、ベネデニア・エピネフェリ (*Benedenia epinepheli*)、ベネデニア・ギレレ (*Benedenia girellae*)、アノプロディスクス・タイ (*Anoplodiscus tai* sp. nov.)、アノプロディスクス・スパリ (*Anoplodiscus spari*)、カリグス・ラランディ (*Caligus lalandei*)、カリグス・ロンギペディス (*Caligus longipedis*)、シュードカリグス・フグ (*Pseudocaligus fugu*)、エラムシとして、ヘテラキシネ・ヘテロセルカ (*Heteraxine heterocerca*)、ゼウクサプタ・ジャポニカ (*Zeuxapta japonica*)、ビバギナ・タイ (*Bivagina tai*)、ヘテロボツリウム・オカモトイ (*Heterobothrium okamotoi*)、ヘテロボツリウム・テトロドニス (*Heterobothrium tetrodonis*)、ネオヘテロボツリウム・ヒラメ (*Neoheterobothrium hirame*)、カリグス・スピノサス (*Caligus spinosus*) 等が挙げられる。また、ダクチロギルス属 (*Dactylogyrus*)、シュードダクチロギルス属 (*Pseudodactylogyrus*)、テトラオンクス属 (*Tetraonchus*)、ギロダクチルス属 (*Gyrodactylus*)、ベネデニア属 (*Benedenia*)、ネオベネデニア属 (*Neobenedenia*)、アノプロディスクス属 (*Anoplodiscus*) などが挙げられ、多後吸盤類として、ミクロコチレ属 (*Microcotyle*)、ビバギナ属 (*Bivagina*)、ヘテラキシネ属 (*Heteraxine*)、ヘテロボツリウム属 (*Heterobothrium*)、ネオヘテロボツリウム属 (*Neoheterobothrium*)、ユーディプロズーン属 (*Eudiplozoon*) などが挙げられ、吸虫綱として、ディプロストマム属 (*Diplostomum*)、ガラクトソマム属 (*Galactosomum*)、パラデオンタサイリックス属 (*Paradeontacylix*)、などが挙げられ、条虫綱として、ボツリオセファルス属 (*Bothriocephalus*)、プロテオセファルス属 (*Proteocephalus*) などが挙げられる。また、線虫動物門として、アンギリコロイデス属 (*Anguillicoloides*)、フィロメトラ属 (*Philometra*)、フィロメトロイデス属 (*Philometroides*) などが挙げられ、鉤頭動物門として、アカントセファルス属 (*Acanthocephalus*)、ロンギコルム属 (*Longicollum*) などが挙げられ、軟体動物門、二枚貝綱として、マルガリティフェラ属 (*Margaritifera*) などが挙げられ、環形動物門、ヒル綱として、リムノトラケロボデラ属 (*Limnotrachelobdella*) などが挙げられ、節足動物門、甲殻綱として、エルガシルス属 (*Ergasilus*)、レルナエ属 (*Lernaea*)、カリグス属 (*Caligus*)、アルグルス属 (*Argulus*)、ブロモロクス属 (*Bromolochus*)、コンドラカウシュス属 (*Chondrocaushus*)、レペオフティルス属 (*L* 30 *epeophtheirus*) [例えば、*L. サルモニス* (*Salmonis*) など]、エリトロフロア属 (*Elythrophora*)、ジケレスチヌム属 (*Dichelestinum*)、ランプログレンズ属 (*Lamproglenz*)、ハチエキア属 (*Hatschekia*)、レゴスフィルス属 (*Legosphilus*)、シンフオズス属 (*Symphodus*)、セウドロラス属 (*Ceudrolasus*)、プシュードシムヌス属 (*Pseudoscymnus*)、レルナエオセラ属 (*Lernaeocera*)、ペンネラ属 (*Pennella*)、アクタレス属 (*Achthales*)、バサニステス属 (*Basanistes*)、サルミンコラ属 (*Salmincola*)、ブラキエラ属 (*Brachiella*)、エピブラキエラ属 (*Epibrachiella*)、プシュードトラケリアステス属 (*Pseudotracheliastes*)、などが挙げられる。更に、エルガシリデエ科 (*Ergasilidae*)、ブロモロキデエ科 (*Bromolochidae*)、コンドラカンチデエ科 (*Chondracanthidae*)、カリジデエ科 (*Caligidae*)、ジケレスチイデエ科 (*Dichelestiidae*)、フィリクチイデエ科 (*Phylichthyidae*)、プシュードシクニデエ科 (*Pseudocycnidae*)、レルネエイデエ科 (*Lernaeidae*)、レルネエオポジデエ科 (*Lernaeopodidae*)、スフィリイデエ科 (*Sphyriidae*)、セルコピデエ科 (*Cercopidae*)、橈脚亜綱 (*Copepoda*) [例えば、シクロプス (*cyclops*)、サカナシラミ (*fish-lice*) など]、アルグリデエ科 (*Argulidae*)、アルグルス属 (*Argulus*) 種の鰓尾目 (*Branchiuriae*) (コイシラミ)、蔓脚亜綱 (*Cirripedia*) [例えば、シッリペデス (*cirripedes*)、バーナクレス (*barnacles*) など]、セラトトア・ガウジチャウジイ (*Ceratothoa gaudichaudii*) が挙げられる。更に、繊毛虫に属する、白点虫 (*Ichthyophthirius multifiliis*, *Cryptocaryon irritans*)、トリコジナ (*Trichodina* sp.)、キロドネラ (*Chilodonella* sp.)、キネトフラグミノフォーラ類の *Brooklynella hostilis*、スクーチカ (*Uronema marinum*, *Philasterides dicent* 50

rarchi、Miamiensis avidus、Uronema nigricans、Uronema sp.)などが例示される。

【0064】

本発明の内部寄生虫防除剤は、中間宿主及び終宿主の体内に生息する寄生虫だけでなく、保虫宿主生体内の寄生虫にも効果を発現する。また、一般式(I)で表されるカルボキサミド誘導体は、寄生虫のすべての发育段階に於いて効果を発現する。例えば、原虫類では嚢子、前被嚢型、栄養型或いは無性生殖期の分裂体、アメーバ体、有性生殖期の生殖母体、生殖体、融合体、胞子体などである。線虫類では、卵、幼虫、成虫である。更に、本発明に係わる化合物は、生体内の寄生虫を駆除するだけでなく、感染経路となる環境中に施用する事で予防的に寄生虫の感染を防ぐことが可能である。たとえば、畑、公園の土壌からの土壌伝播感染、河川、湖沼、湿地、水田などの水系からの経皮感染、イヌ、ネコ等の動物の糞からの経口的感染、海水魚、淡水魚、甲殻類、貝類、家畜の生肉などからの経口的感染、蚊、アブ、ハエ、ゴキブリ、ダニ、ノミ、シラミ、サシガメ、ツツガムシ等からの感染などを未然に予防することが可能である。

10

【0065】

本発明の内部寄生虫防除剤は、ヒト、ヒト以外の哺乳類又は鳥類に属する動物、並びに魚類の医薬品として寄生虫症の治療または予防の目的で投与することが可能である。投与方法は、経口投与または非経口投与のいずれも可能である。経口投与の場合は、例えば、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ、腸溶剤、懸濁剤、ペースト或いは動物用の液体飲料または飼料中に配合することにより、投与することが可能である。非経口投与の場合は、例えば、注射剤、点滴剤、座薬、乳剤、懸濁剤、滴下剤、軟膏剤、クリーム剤、液剤、ローション剤、スプレー剤、エアゾル剤、パップ剤、テープ剤として、粘膜または経皮吸収が維持できるような剤型で投与される。

20

【0066】

本発明の内部寄生虫防除剤をヒト、ヒト以外の哺乳類又は鳥類に属する動物、並びに魚類の医薬品として使用する場合、有効成分の最適濃度(有効量)は治療または予防の別、感染寄生虫の種類、感染の型及び程度、剤型などにより変化するが、一般に経口投与の場合は、1日当たり約0.0001から10000mg/kg体重の範囲である。非経口投与の場合は、1日当たり約0.0001から10000mg/kg体重の範囲であり、単回或いは複数回に分割して投与される。

【0067】

本発明の内部寄生虫防除剤中の有効成分の濃度は、一般に0.001~100質量%、好ましくは0.001~99質量%、更に好ましくは0.005~20質量%程度である。本発明の内部寄生虫防除剤は、そのまま投与する組成物でもよく、使用時に適当な濃度に希釈して使用される高濃度な組成物でもよい。

30

【0068】

また、本発明の内部寄生虫防除剤の効果を補強又は補完する目的で既存の内部寄生虫防除剤を併用することもできる。併用にあたっては投与前に2種以上の有効成分を混合した製剤でもよく、異なる2種以上の製剤を別々に投与してもよい。

【実施例】

【0069】

次に本発明の内部寄生虫防除剤の製剤例及び試験例を挙げて、本発明を更に詳細に説明する。尚、以下の製剤例及び試験例により本発明の範囲は何ら限定されるものではない。また、本実施例において「部」とは質量部である。

40

【0070】

製剤例 1 (乳剤)

一般式(I)で表されるカルボキサミド誘導体を10部、ソルポール355S(東邦化学製、界面活性剤)6部、ソルベッソ150(エクソン製)84部、以上を均一に攪拌混合して乳剤を得る。

【0071】

製剤例 2 (軟膏剤)

50

一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体を 1 部、サラシミツロウ 50 部、白色ワセリン 49 部を十分混合し軟膏剤を得る。

【0072】

製剤例 3 (錠剤)

一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体を 2 部、植物油 (オリーブ油) 10 部、結晶セルロース 3 部、ホワイトカーボン 20 部、カオリン 65 部を十分混合し、打錠し錠剤を得る。

【0073】

製剤例 4 (注射剤)

一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体を 10 部、食品添加物用プロピレングリコール 10 部、植物油 (コーンオイル) 80 部を混合し注射剤を得る。

【0074】

製剤例 5 (液剤)

一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体を 5 部、界面活性剤 20 部、イオン交換水 75 部を十分混合し液剤を得る。

【0075】

試験例 1 (ブタ回虫ミトコンドリア複合体IIのコハク酸-ユビキノン酸化還元酵素阻害活性の測定 *in vitro* 試験)

50 mM リン酸カリウム pH 7.4 - 0.1% (w/v) スクロースモノラウレート溶液に電子受容体であるユビキノン-2 (UQ₂) を終濃度 60 マイクロM を加えて 25℃ で 20 分静置した。これにシアン化カリウムを (終濃度 2 mM) を添加し、ブタ回虫成虫の筋肉より調製したミトコンドリアを加えてよく混和し、そこに種々の濃度の阻害剤を加えて、25℃ で 3 分間放置した。コハク酸カリウム (終濃度 10 mM) の添加により酵素反応を開始し、UQ₂ の吸光度変化 ($\epsilon = 1.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) を 278 nm で測定することにより酵素活性を算出し、阻害剤の濃度と阻害の度合いから IC₅₀ を求めた。結果を第 2 表に示す。

【0076】

【表 3】

第 2 表

化合物番号	Ascaris suum IC ₅₀ 値 (A)	化合物番号	Ascaris suum IC ₅₀ 値 (A)
1	5.2nM	27	260nM
3	1.4nM	28	1.2nM
4	1.9nM	31	8.2nM
5	5.8nM	32	48nM
6	2.0nM	34	2.1nM
7	1.7nM	35	2.3nM
14	1.8nM	36	1.2nM
18	3.1nM	37	2.6nM
23	1.8nM	39	5.3nM
24	11nM	40	39nM
26	1.4nM	42	2.5nM

【0077】

第 2 表の結果から、一般式 (I) で表されるカルボキサミド誘導体及びその塩類は、寄生虫のミトコンドリア複合体IIのコハク酸-ユビキノン酸化還元酵素に対し強い阻害活性 (IC₅₀ 値で 260 nM から 1.2 nM) を示し、高い寄生虫防除活性を有することがわかる。

【0078】

試験例 2（ヘモンクス線虫に対する活性 *in vivo* 試験）

96穴プレート1穴毎にヘモンクス（*Haemonchus contortus*）L-1ステージ幼虫20頭を放飼し、本発明の化合物の所定濃度のDMSO溶液0.5μlを分注した（DMSOの最終濃度は0.78%）。その後、27℃/95%RH条件に4日間静置した。幼虫の運動能力を調査し、50%運動阻害濃度（EC₅₀）を求めた。EC₅₀から下記基準でヘモンクス線虫に対する活性を評価した。結果を第3表に示す。

【0079】

評価基準

A：EC₅₀ 値が0.5 ppm未満

B：EC₅₀ 値が0.5 ppm以上5 ppm未満

C：EC₅₀ 値が5 ppm以上

【0080】

【表4】

第3表

化合物番号	評価	化合物番号	評価
1	A	24	A
2	A	25	B
3	A	26	A
4	A	27	B
5	A	28	A
7	A	32	A
10	B	36	A
23	A	—	—

【0081】

第3表の結果から、一般式（I）で表されるカルボキサミド誘導体及びその塩類は、ヘモンクス線虫を用いた *in vivo* 試験においても評価B以上の強い高い寄生虫防除活性を有することがわかる。

フロントページの続き

(72)発明者 織田 雅次

大阪府河内長野市小山田町 3 4 5 日本農薬株式会社総合研究所内

(72)発明者 田中 浩二

大阪府河内長野市小山田町 3 4 5 日本農薬株式会社総合研究所内

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 1 2 6 9 2 2 (WO, A 1)

特開 2 0 1 2 - 0 8 7 1 1 6 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 1 5

A 6 1 K 3 1 / 1 6 6

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)