



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년01월17일
(11) 등록번호 10-1939834
(24) 등록일자 2019년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A01N 43/54 (2006.01) A01N 43/50 (2006.01)
A01P 15/00 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7000320
(22) 출원일자(국제) 2008년06월09일
심사청구일자 2013년06월07일
(85) 번역문제출일자 2010년01월07일
(65) 공개번호 10-2010-0035644
(43) 공개일자 2010년04월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/066246
(87) 국제공개번호 WO 2008/154466
국제공개일자 2008년12월18일
(30) 우선권주장
60/942,651 2007년06월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2007045818 A*
JP02209874 A*
US04845097 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
바이엘 애니멀 헬스 게엠베하
독일 51373 레베르쿠센 카이저-빌헬름-알레 10
(72) 발명자
크로포드 마이클 제이.
미국 미주리주 63146 세인트 루이스 탱글트리 드
라이브 12055
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **체외기생충의 방제**

(57) 요약

동물에게 유효량의 4-3급-부틸페네틸 퀴나졸린-4-일 에테르 또는 4-클로로-5-에틸-2-메틸-N-[(4-3급-부틸페닐)메틸]피라졸-3-카복스아미드 또는 5-클로로-N-[2-[4-(2-에톡시에틸)-2,3-디메틸페녹시]에틸]-6-에틸-4-피리미딘아민 또는 4-클로로-3-에틸-1-메틸-N-[4-(p-톨릴옥시)벤질]피라졸-5-카복스아미드를 적용함으로써 반려 동물 및 가축 동물을 감염시키는 체외기생충을 방제하는 방법이 기재된다.

명세서

청구범위

청구항 1

벼룩, 진드기 또는 파리인 체외기생충에 의해 감염된, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법에서,

상기 치료방법이 5-클로로-N-[2-[4-(2-에톡시에틸)-2,3-디메틸페녹시]에틸]-6-에틸-4-피리미딘아민을 포함하는 조성물의 유효량을 사람이 아닌 포유동물에게 국소적으로 투여함을 포함하고, 여기서,

상기 체외기생충이 부필루스 종(*Boophilus spp*), 리피세팔루스 종(*Rhipicephalus spp*), 더마센터 종(*Dermacentor spp*), 히알롬마 종(*Hyalomma spp*), 암블리옴마 종(*Amblyomma spp*), 오토비우스 종(*Otobius spp*), 오르니토도로스 종(*Ornithodoros spp*), 다말리니아 종(*Damalinia spp*), 스톱시스 종(*Stomoxys spp*), 보비콜라 종(*Bovicola spp*) 및 크테노세팔리데스 종(*Ctenocephalides spp*)으로부터 선택되고,

상기 사람이 아닌 포유동물이 소, 양, 염소, 돼지, 개, 고양이 및 말로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 5-클로로-N-[2-[4-(2-에톡시에틸)-2,3-디메틸페녹시]에틸]-6-에틸-4-피리미딘아민이 상기 조성물 중 체외기생충에 대해 활성인 유일한 화합물인,

사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 조성물이 고체인, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 조성물이 액체 또는 겔인, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 투여가, 상기 화합물을 포함하는 액체 조성물을 사람이 아닌 포유동물에 적용함을 포함하는, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 13

삭제

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 투여가 사람이 아닌 포유동물에 대한 상기 조성물의 분무, 침지 또는 스폿팅(spotting)을 포함하는, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 화합물이 액체 조성물 중에 0.01 내지 50.0중량%로 존재하는, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 화합물이 액체 조성물 중에 0.02 내지 10.0중량%로 존재하는, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 17

삭제

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 국소 투여가 사람이 아닌 포유동물에게 상기 조성물을 포함하는 고체 제품을 고정시킴(fitting)을 포함하는, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 고체 제품이 목걸이, 목걸이표, 귀표, 꼬리표, 사지 밴드 및 고삐로부터 선택되는, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 고체 제품이 중합체성 물질을 포함하는, 사람이 아닌 포유동물의 치료방법.

청구항 21

삭제

청구항 22

벼룩, 진드기 또는 파리인 체외기생충에 의해 감염된, 사람이 아닌 포유동물 치료용 조성물에서,

상기 조성물이 체외기생충에 의해 감염된, 사람이 아닌 포유동물에 대한 국소 투여에 적합하고,

5-클로로-N-[2-[4-(2-에톡시에틸)-2,3-디메틸페녹시]에틸]-6-에틸-4-피리미딘아민 또는 이의 염을 포함하고, 여기서,

상기 체외기생충이 부필루스 종(*Boophilus spp*), 리피세팔루스 종(*Rhipicephalus spp*), 더마센터 종(*Dermacentor spp*), 히알로마 종(*Hyalomma spp*), 암블리옴마 종(*Amblyomma spp*), 오토비우스 종(*Otobius spp*), 오르니토도로스 종(*Ornithodoros spp*), 다말리니아 종(*Damalinia spp*), 스톱목시스 종(*Stomoxys spp*), 보비콜라 종(*Bovicola spp*) 및 크테노세팔리데스 종(*Ctenocephalides spp*)으로부터 선택되고,

상기 사람이 아닌 포유동물이 소, 양, 염소, 돼지, 개, 고양이 및 말로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 5-클로로-N-[2-[4-(2-에톡시에틸)-2,3-디메틸페녹시]에틸]-6-에틸-4-피리미딘아민 또는 이의 염이 상기 조

성물 중 체외기생충에 대해 활성인 유일한 화합물인,
사람이 아닌 포유동물 치료용 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 조성물이 분말인, 사람이 아닌 포유동물 치료용 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 동물, 예를 들면, 반려 동물 및 가축의 사육에서, 특히 많은 체외기생충이 질병 매개체로서 작용할 수 있기 때문에, 체외기생충은 경제적 손실을 포함한 엄청난 손실을 유발한다.

[0002] 동물 체외기생충의 방제는 계속되는 도전이다. 예를 들면, 다수의 진드기(tick) 종은, 이들 화합물이 체외기생충에서 다양한 작용 방식 및 수개의 상이한 1차 공격 부위를 갖는다는 사실에도 불구하고, 광범위한 농약, 예를 들면, 비소, 헥사클로로헥산, 캄페클로르, DDT, 피레트린, 카바메이트 및 유기인계 화합물에 내성이 발달되었다. 따라서, 체외기생충 방제를 위한 신규한 작용 방식의 추가의 활성제의 개발 및 상업화가 매우 바람직함이 일반적으로 인정된다.

배경 기술

[0003] 퀴나졸린, 피라졸 또는 피리미딘 코어를 포함하는 화합물은 작물 화학 분야에서 이미 살진균성, 살곤충성 및 살비성 용도로 잘 알려져 있다(예: 미국 특허 제5,411,963호). 그러나 몇몇 보고서에 의하면, 페나자퀸 및 테부

펜피라드는 해충에 대한 활성의 범위가 제한적일 뿐만 아니라 정상적인 사용 조건에서 유익한 응애(mite)에 대해 상대적으로 독성이 낮은 것으로 나타났다[참조: Pest Manag Sci 2005 61(2): 103-10].

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 요지

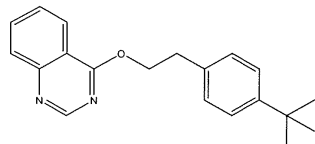
[0005] 동물의 체외기생충의 예방 및/또는 억제 방법이 본원에 기재된다. 방법은 동물에 대한 4-3급-부틸페네틸 퀴나졸린-4-일 에테르(페나자퀸), 4-클로로-5-에틸-2-메틸-N-[(4-3급-부틸페닐)메틸]피라졸-3-카복사미드(테부펜피라드), 5-클로로-N-[2-[4-(2-에톡시에틸)-2,3-디메틸페녹시]에틸]-6-에틸-4-피리미딘아민(피리미디펜) 및 4-클로로-3-에틸-1-메틸-N-[4-(p-톨릴옥시)벤질]피라졸-5-카복사미드(톨펜피라드) 중 하나 이상을 포함하는 조성물의 유효량의 적용을 포함한다. 페나자퀸, 테부펜피라드, 피리미디펜 및 톨펜피라드는 조효소 Q₀에서 복합체 I과 결합하여 미토콘드리아 전자 전달 연쇄를 억제함으로써 대사에 영향을 주고, 동물 건강에서 체외기생충을 방제하기 위한 신규한 작용 방식을 나타내는 것으로 생각된다.

[0006] 동물의 체외기생충에 대해 효과적으로 사용될 수 있는 농업 살충제가 상대적으로 거의 없기 때문에, 특정한 미토콘드리아 전자 전달 억제제의 예상치 못한 항진드기 및 항벼룩 특성은 상당한 의의가 있다.

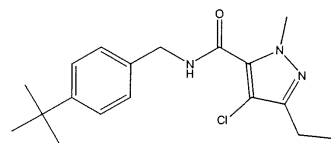
과제의 해결 수단

[0007] 동물의 체외기생충을 방제하기 위한 조성물 및 방법이 본원에 기재된다. 동물을 감염시키는 진드기, 응애, 벼룩, 파리 및 이를 방제하기 위한, 4-3급-부틸페네틸 퀴나졸린-4-일 에테르(화학식 I), 4-클로로-5-에틸-2-메틸-N-[(4-3급-부틸페닐)메틸]피라졸-3-카복사미드(화학식 II), 5-클로로-N-[2-[4-(2-에톡시에틸)-2,3-디메틸페녹시]에틸]-6-에틸-4-피리미딘아민(화학식 III) 및 화학식 IV로서 기재된 4-클로로-3-에틸-1-메틸-N-[4-(p-톨릴옥시)벤질]피라졸-5-카복사미드를 포함하는 조성물의 사용을 수반한다.

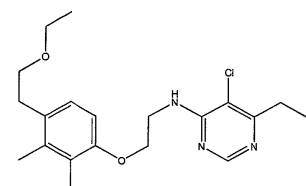
[0008] 화학식 I



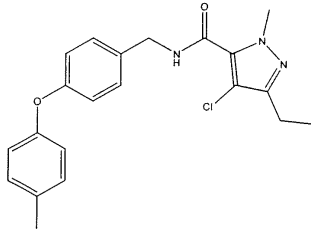
[0010] 화학식 II



[0012] 화학식 III



[0014] 화학식 IV



[0015]

[0016] 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III 및 화학식 IV의 화합물은 농업 가축, 예를 들면, 소, 양, 염소, 말, 돼지, 닭, 오리, 물고기, 토끼, 닭, 칠면조, 오리 및 거위; 기타 가축, 예를 들면, 개, 고양이, 새장에 갇힌 새 및 수족관 물고기; 및 소위 실험 동물, 예를 들면, 햄스터, 기니아 피그, 랫트 및 마우스를 공격하는 절지동물을 방제하는데 적합하다. 이들 절지동물을 방제함으로써, 사망 및 (고기, 우유, 양모, 가죽, 달걀 등에 대한) 생산성 감소를 줄일 수 있고, 이에 따라 보다 경제적이고 단순한 축산업이 가능하다.

[0017] 사람이 아닌 대상에게 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 조성물을 투여함을 포함하는, 사람이 아닌 대상을 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0018] 사람이 아닌 대상에게 화학식 II의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 조성물을 투여함을 포함하는, 사람이 아닌 대상을 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0019] 사람이 아닌 대상에게 화학식 III의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 조성물을 투여함을 포함하는, 사람이 아닌 대상을 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0020] 사람이 아닌 대상에게 화학식 II의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 조성물을 투여함을 포함하는, 사람이 아닌 대상을 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0021] 본원에 기재된 방법의 다양한 양태에서, 사람이 아닌 대상은 포유동물이고, 사람이 아닌 대상은 조류이고; 투여는 국소 투여를 포함하고, 투여는 비경구(예: 경구) 투여를 포함하고; 사람이 아닌 대상은 체외기생충에 감염되거나 체외기생충에 의한 감염 위험이 있다. 다양한 양태에서, 체외기생충은 절지동물이고; 체외기생충은 참진드기과, 물렁진드기과, 귀진드기과, 움진드기과, 집파리과, 짐승털이과 및 벼룩과로부터 선택되고; 체외기생충은 부필루스 종(*Boophilus spp*), 리피세팔루스 종(*Rhipicephalus spp*), 더마센터 종(*Dermacentor spp*), 히알로마 종(*Hyalomma spp*), 암블리오마 종(*Amblyomma spp*), 오토비우스 종(*Otobius spp*), 오르니토도로스 종(*Ornithodoros spp*), 다말리니아 종(*Damalinia spp*), 스톱시스 종(*Stomoxys spp*), 보비콜라 종(*Bovicola spp*) 및 크테노세팔리데스 종(*Ctenocephalides spp*)으로부터 선택된다.

[0022] 본원에 기재된 방법의 다양한 양태에서, 조성물은 고체이고; 조성물을 액체 또는 겔이고; 투여는 화합물을 포함하는 액체 조성물을 사람이 아닌 대상에게 적용함을 포함하고; 투여는 화합물을 포함하는 고체 조성물을 사람이 아닌 대상에게 적용함을 포함하고; 투여는 사람이 아닌 대상에 대한 분무, 침지 또는 스폿팅(spotting)을 포함하고; 화합물은 액체 조성물 중에 0.01 내지 50.0중량%로 존재하고; 화합물은 액체 조성물 중에 0.02 내지 10.0중량%로 존재하고; 사람이 아닌 대상은 소, 양, 염소, 돼지, 개, 고양이 및 말로부터 선택되고; 국소 투여는 조성물을 포함하는 고체 제품(예: 표, 목걸이, 목걸이표, 귀표, 꼬리표, 사지 밴드 또는 고삐)을 사람이 아닌 대상에게 고정시킴(fitting)을 포함하고; 고체 제품은 중합체성 물질을 포함한다.

[0023] 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는, 단위 용량형의 약제학적 조성물이 본원에 기재된다.

[0024] 화학식 II의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는, 단위 용량형의 약제학적 조성물이 본원에 기재된다.

[0025] 화학식 III의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는, 단위 용량형의 약제학적 조성물이 본원에 기재된다.

[0026] 화학식 IV의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는, 단위 용량형의 약제학적 조성물이 본원에 기재된다.

[0027] 사람이 아닌 대상에 대한 국소 투여에 적합한, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 조성물이 본원에 기재된다.

[0028] 사람이 아닌 대상에 대한 국소 투여에 적합한, 화학식 I의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 조성물이 본원에 기재된다.

[0029] 사람이 아닌 대상에 대한 국소 투여에 적합한, 화학식 II의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 조성물이 본원에

기재된다.

[0030] 사람이 아닌 대상에 대한 국소 투여에 적합한, 화학식 III의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 조성물이 본원에 기재된다.

[0031] 사람이 아닌 대상에 대한 국소 투여에 적합한, 화학식 IV의 화합물 또는 이들의 염을 포함하는 조성물이 본원에 기재된다.

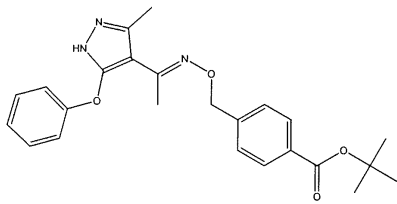
[0032] 다양한 양태에서, 조성물은 분말이다.

[0033] 본 발명의 하나 이상의 양태의 상세한 설명이 하기 설명과 함께 기재된다. 본 발명의 기타 특징, 목적 및 장점은 설명 및 청구항으로부터 명백할 것이다.

[0034] 상세한 설명

[0035] 미토콘드리아 복합체 I 억제제로서 활성을 가진 몇몇 화합물은 잎응애(예: 점박이응애) 또는 녹응애(예: 사과녹응애)와 같은 식물 해충에 의한 포식으로부터 작물 및 기타 식물을 보호하기 위하여 1990년대에 상업화되었다. 이들 화합물은 페나자퀸(4-3급-부틸페닐 퀴나졸린-4-일 에테르; 화학식 I), 테부펜피라드(4-클로로-5-에틸-2-메틸-N-[(4-3급-부틸페닐)메틸]피라졸-3-카복사아미드; 화학식 II), 피리미디펜(5-클로로-N-[2-[4-(2-에톡시에틸)-2,3-디메틸페녹시]에틸]-6-에틸-4-피리미딘아민), 톨펜피라드(4-클로로-3-에틸-1-메틸-N-[4-(p-톨릴옥시)벤질]피라졸-5-카복사아미드; 화학식 IV), 펜피록시메이트(3급-부틸 4-[(1,3-디메틸-5-페녹시-피라졸-4-일)메틸리덴아미노]옥시메틸]벤조에이트) 및 피리다벤(4-클로로-2-3급-부틸-5-[(4-3급-부틸페닐)메틸설파닐]피리다진-3-온)을 포함한다.

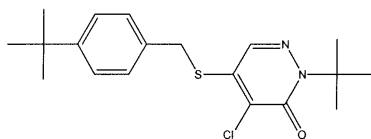
[0036] 화학식 V



[0037]

[0038] (펜피록시메이트)

[0039] 화학식 VI



[0040]

[0041] (피리다벤)

[0042] 보존 부위(복합체 I의 조효소 Q₀)에서의 작용 및 필수적인 과정(미토콘드리아 전자 전달) 방해에도 불구하고, 이들 농약은 역시 놀랍고 예측할 수 없는 종 선택성을 나타낸다. 식물 기생 응애에 대한 진드기 구충제로서 우선적으로 사용되지만, 이들 화합물은 일반적으로 지면 조건하에 포식성 응애 및 다수의 익충에 대한 최소 충격을 입증한다[참조: Pest Manag Sci 2005 61(2): 103-10].

[0043] 복합체 I 억제제의 효능이 상이한 큰 종 의존성의 특징한 예는 해클러(Hackler) 등에 의한 연구에서 페나자퀸에 대해 보여진다. 페나자퀸은 목화 진딧물에 대한 높은 활성(2.6ppm의 LC₅₀) 및 모기 유충에 대한 높은 활성(0.725ppm의 LC₅₀)을 갖지만, 양배추 자벌레에 대한 낮은 효능(188ppm의 LC₅₀) 및 남부 옥수수 뿌리벌레 및 회색 담배나방에 대해 400ppm 이상의 활성을 갖는다[참조: Hackler et al., 1998 Development of broad-spectrum insecticide activity from a miticide. In: Synthesis and Chemistry of Agrochemicals V(Baker et al., eds), American Chemical Society, Washington DC, pp. 147-156]. 이들 종 선택성의 차이는 본질적인 활성의 차이(즉, 활성 부위의 변화), 대사작용의 차이 및/또는 침투력의 차이로 인한 것일 수 있다. 예를 들면, 페나자퀸은 회색담배나방에 의해 광범위하게 대사작용되고, 이는 상기 종에 대한 불량한 효능을 설명할 수 있다.

추가로 페나자퀸은 송어 간 마이크로솜 보다 랫트 간 마이크로솜에 의해 보다 광범위하게 분해되고, 이는 포유 동물 보다 어류에 대한 화합물의 높은 독성을 부분적으로 설명할 수 있다. 오늘날에는, 화합물과 활성 부위의 상호작용에서의 이들 중 의존적 차이, 또는 대사 또는 침투력 차이를 선형적으로 예측하는 것이 불가능하다.

[0044] 놀랍게도, 본 발명자들은 페나자퀸(4-3급-부틸페네틸 퀴나졸린-4-일 에테르) 및 특정한 기타 미토콘드리아 복합체 I 억제제가 축산업에서 둘 다 상업적으로 중요한 체외기생충인 절지동물의 특징하게 관련된 두 그룹인 벼룩 및 진드기에 대해 활성임을 확인하였다.

[0045] 화합물 4-3급-부틸페네틸 퀴나졸린-4-일 에테르, 4-클로로-5-에틸-2-메틸-N-[(4-3급-부틸페닐)메틸]피라졸-3-카복사미드, 5-클로로-N-[2-[4-(2-에톡시에틸)-2,3-디메틸페녹시]에틸]-6-에틸-4-피리미딘아민 및 4-클로로-3-에틸-1-메틸-N-[4-(p-톨릴옥시)벤질]피라졸-5-카복사미드는 동물 기생충(체외기생충), 예를 들면, 참진드기, 연진드기, 움진드기, 수확기 진드기, 이, 머릿니, 새 이 및 벼룩에 대해 활성임을 예상된다. 이들 기생충은 응애목의 참진드기와 체외기생충, 예를 들면, 소 진드기, 예를 들면, 부필루스 종, 예를 들면, 부필루스 마이크로플루스(*Boophilus microplus*), 부필루스 데콜로라투스(*Boophilus decoloratus*) 및 부필루스 안눌라투스(*Boophilus annulatus*); 리피세팔루스 종, 예를 들면, 리피세팔루스 산귀네우스(*Rhipicephalus sanguineus*), 리피세팔루스 아펜디쿨라투스(*Rhipicephalus appendiculatus*), 리피세팔루스 풀첼루스(*Rhipicephalus pulchellus*) 및 리피세팔루스 에버트시(*Rhipicephalus evertsi*); 히알롬마 종, 예를 들면, 히알롬마 트룬카툼(*Hyalomma truncatum*), 히알롬마 루피페스(*Hyalomma rufipes*), 히알롬마 데트리툼(*Hyalomma detritum*), 히알롬마 마르지나툼(*Hyalomma marginatum*), 히알롬마 드로메다리아(*Hyalomma dromedarii*) 및 히알롬마 아나톨리쿰 엑스카바툼(*Hyalomma anatolicum excavatum*); 더마센터 종, 예를 들면, 더마센터 바리아빌리스(*Dermacentor variabilis*) 및 더마센터 안데르소니(*Dermacentor andersoni*); 암블리움마 종, 예를 들면, 암블리움마 바리에가툼(*Amblyomma variegatum*), 암블리움마 헤르브라에움(*Amblyomma herbraeum*), 암블리움마 폼포숨(*Amblyomma pomposum*), 암블리움마 아메리카눔(*Amblyomma americanum*), 암블리움마 카옌네네세(*Amblyomma cayennense*), 암블리움마 마쿨라툼(*Amblyomma maculatum*), 암블리움마 젬마(*Amblyomma gemma*) 및 암블리움마 레피디움(*Amblyomma lepidium*); 응애목의 물렁진드기와 체외기생충, 예를 들면, 오토비우스 종, 예를 들면, 오토비우스 메그니니(*Otobius megnini*) 및 오르니토도로스 종, 예를 들면, 오르니토도로스 사비그니이(*Ornithodoros savignyi*), 오르니토도로스 라호렌시스(*Ornithodoros lahorensis*) 및 오르니토도로스 톨로자니(*Ornithodoros tholozani*); 응애목의 귀진드기와 체외기생충, 예를 들면, 프소롭테스 오비스(*Psoroptes ovis*) 및 프소롭테스 에퀴(*Psoroptes equi*); 및 응애목의 움진드기와 체외기생충, 예를 들면, 사르코테스 보비스(*Sarcoptes bovis*) 또는 사르코테스 스카비시(*Sarcoptes scabiei*); 무는 파리 및 빠는 파리를 포함하는 파리목의 체외기생충; 빠는 이와 씹는 이를 포함하는 이목의 체외기생충; 및 이로써 제한되지는 않지만, 고양이 벼룩(크테노세팔리데스 펠리스(*Ctenocephalides felis*)) 및 개 벼룩(크테노세팔리데스 카니스(*Ctenocephalides canis*))을 포함하는 벼룩목의 체외기생충을 포함한다.

[0046] 활성 화합물은, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 포션, 드렌지, 과립제, 페이스트, 볼루스, 먹이를 통한 방법 또는 좌제의 형태로 장내로 투여될 수 있다. 화합물은, 예를 들면, 주사(근육내, 피하, 정맥내, 복막내 주사 등)에 의해 비경구 투여될 수 있다. 화합물은 또한 이식물로서, 코 투여에 의해, 예를 들면, 적시기, 침지, 분무, 쏟기, 스폿팅, 세척 또는 살포 형태의 피부 투여에 의해, 또는 활성 화합물을 포함하는 성형된 제품, 예를 들면, 목걸이, 귀표, 꼬리표, 사지 밴드, 고삐, 마킹 장치 등의 도움으로 투여될 수 있다.

[0047] 상업적으로 구입할 수 있는 제형으로부터 제조된 사용 형태의 활성 화합물 함량은 광범위하게 다양할 수 있다. 사용 형태의 활성 화합물의 농도는 활성 화합물 0.0000001 내지 95중량%, 바람직하게는 0.0001 내지 10중량%일 수 있다.

[0048] 소, 가금류, 가축 동물 등에 사용하는 경우, 활성 화합물 배합물은 활성 화합물을 1 내지 80중량%을 포함하는 제형(예: 분말, 에멀전, 액상수화제)으로서 직접적으로 또는 후에 100 내지 10,000배 희석하여 적용할 수 있거나, 이들을 화학 살충액으로서 사용할 수 있다.

[0049] 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물은 유리 염기 형태 또는 농업학적으로 허용되는 산 부가 염 형태, 예를 들면, 하이드로클로라이드 또는 아세테이트로서 응애목의 체외기생충에 적용되거나, 예를 들면, 희석된 수성 형태와 함께 살포, 침지 또는 분무 처리로 동물에 국소 처리된다. 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물은 바람직하게는 유리 염기 형태로 사용된다. 희석 정도는 매우 다양할 수 있지만, 바람직하게는 사용된 활성제 중량의 0.01 내지 50.0%, 특히 0.02 내지 10% 범위의 농도이다. 치료는 바람직하게는 7 내지 21일 간격으로 반복된다.

[0050] 활성제는 통상적으로 통상적인 고체 또는 액체 보조제와 함께 분진, 분진 농축물, 습윤성 분말, 유화성 농축물

또는 용액으로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 특히 바람직한 조성물은 액체 농축물, 특히 사용 전에 물로 희석되는 3.0 내지 50중량%의 활성제를 함유하는 액체 농축물이다. 이러한 액체 농축물은 바람직하게는 유화제, 예를 들면, 고분자량 알코올, 머캅탄 또는 알킬렌 옥사이드를 갖는 알킬 페놀로부터 유도된 폴리글리콜에테르 뿐만 아니라 희석제, 예를 들면, 액체 방향족 탄화수소 또는 광유를 포함한다.

[0051] 적합한 고체 담체는, 예를 들면, 암모늄 염 및 분쇄된 천연 광물, 예를 들면, 고령토, 점토, 활석, 초크, 석영, 에타폴자이트, 몬트모릴로나이트 또는 규조토, 및 분쇄된 합성 물질, 예를 들면, 고분산성 실리카, 알루미늄 및 실리케이트이고; 과립을 위한 적합한 고체 담체는, 예를 들면, 부서지거나 파편화된 천연 암석, 예를 들면, 방해석, 대리석, 경석, 해포석 및 백운석, 또는 그 밖의 무기식 및 유기식의 합성 과립 및 유기 물질의 과립, 예를 들면, 톱밥, 코코넛 껍질, 옥수수속 및 담배 줄기이고; 적합한 유화제 및/또는 발포제 형성제는, 예를 들면, 비이온성 및 음이온성 유화제, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에테르, 예를 들면, 알킬아릴 폴리글리콜 에테르, 알킬설포네이트, 알킬 설페이트, 아릴설포네이트, 또는 그 밖의 단백질 가수분해물이고; 적합한 분산제는, 예를 들면 리그닌-설파이트 페액 및 메틸셀룰로스이다.

[0052] 분말, 과립 또는 격자 형태의 카복시메틸셀룰로스 및 천연 및 합성 중합체, 예를 들면, 아라비아 고무, 폴리비닐 알코올 및 폴리비닐 아세테이트, 또는 그 밖의 천연 인지질, 예를 들면, 세팔린 및 레시틴 및 합성 인지질을 제형에 사용할 수 있다. 기타 첨가제는 광유 및 식물성 오일일 수 있다. 착색제, 예를 들면, 무기 안료, 예를 들면, 산화철, 산화티탄 및 프러시안 블루(Prussian Blue), 및 유기 착색제, 예를 들면, 알리자린 착색제, 아조 착색제 및 금속 프탈로시아닌 착색제, 및 미량 영양소, 예를 들면, 철, 망간, 붕소, 구리, 코발트, 몰리브덴 및 아연을 사용할 수 있다.

[0053] 제형은 일반적으로 활성 화합물의 0.1 및 95중량%, 바람직하게는 0.5 및 90%를 포함한다.

[0054] 동물 체외기생충에 대한 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물의 작용은 하기 실시예에서 볼 수 있다. 실시예는 단지 설명으로서만 해석되며, 어떠한 방식으로든 나머지 기재를 제한하지 않는다. 본원에 기재된 모든 문헌은 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

발명의 효과

[0055] 본 발명에 기재된 활성 화합물은 항진드기 및 항벼룩 특성으로 인해 반려 동물 및 가축 동물을 감염시키는 체외 기생충을 방제하는데 효과적으로 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056] 실시예 1: 침지 생존 검정에서 A. 아메리카눔 유충에 대한 활성

[0057] 지면에서 성충 진드기에 대한 화합물 효능을 효과적으로 예측할 수 있는 미리 기재된 프로토콜을 사용하여[참조: White, WH. et al., An in vitro larval immersion microassay for identifying and characterizing candidate acaricides. J Med Entomol. 2004 Nov; 41(6): 1034-42], 디메틸 설폭사이드(DMSO) 스톱로부터의 시험 화합물 또는 2% DMSO 단독을 환저 96-웰 플레이트에 분산시키고, 1% 에탄올 및 0.2% 트리톤 X100을 함유하는 수성 완충액과 혼합하였다. 최종 DMSO 농도는 2%를 초과하지 않는다. 유충 단계 론스타 진드기(암블리움마 아메리카눔)를 시험 화합물을 함유하는 웰에 분산시키고, 30분 동안 침수시켰다. 그 다음, 진드기를 조직 생검 백으로 분산시키고, 이를 1시간 동안 건조시켰다. 건조 후, 백을 25° 에서 습도 95%하에 24시간 동안 배양하고, 살아있는 유충과 죽은 유충의 수를 세었다. 본 연구의 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1

처리 24시간 후 살아있는/총 진드기 유충의 수

처리: 농도			
	2%		
DMSO	43/45		
화학식 I	0.05%	0.01%	0.001%
	0/48	0/51	23/80
화학식 II	0.05%	0.01%	0.001%
	0/69	0/77	38/85
화학식 III	0.05%	0.01%	0.001%
	0/55	0/62	24/57
화학식 IV	0.05%	0.01%	0.001%
	0/76	0/79	58/114

[0058]

[0059]

실시예 2: C. 펠리스 알에 대한 활성

[0060]

벼룩 알에 대한 시험 화합물의 평가는 이들 벌레 기생충에 대한 상업적 효능 측정에 대하여 통상적으로 사용되는 검정이다[참조: McTier TL et al., Evaluation of the effects of selamectin against adult and immature stages of fleas(*Ctenocephalides felis felis*) on dogs and cats, Vet Parasitol. 2000 Aug 23; 91(3-4): 201-12; Dryden M et al., Efficacy of a topically applied formulation of metaflumizone on cats against the adult cat flea, flea egg production and hatch, and adult flea emergence, Vet Parasitol. 2007 Dec 15; 150(3): 263-7]. 화합물을 아세톤에 용해시키고, 각각의 용액 100 μ l를 5ml들이 유리 바이알에 넣고, 공기 건조시켰다. 48시간 미만 연령의 고양이 벼룩(*Ctenocephalides felis felis*)로부터의 40개의 알 뿐만 아니라 벼룩 흙(주로 성체 벼룩의 배설물 및 숙주 비듬)을 바이알에 넣었다. 바이알을 공기 교환이 허용되는 페이퍼 타월로 덮고, 25° 에서 습도 90%하에 5일 동안 배양하고, 유충의 수를 세었다. 본 연구의 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

5일 후 40개의 알로부터 나온 벼룩 유충의 수(총 알에 대한 백분율)

처리: 바이알당 양			
아세톤	8 (20%)		
화학식 I	1mg	100μg	10μg
	1 (2.5%)	1 (2.5%)	4 (10%)
화학식 II	1mg	100μg	10μg
	1 (2.5%)	1 (2.5%)	7 (17.5%)
화학식 III	1mg	100μg	10μg
	1 (2.5%)	0 (0%)	1 (2.5%)
화학식 IV	1mg	100μg	10μg
	0 (0%)	0 (0%)	6 (15%)

[0061]