



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114681453 A

(43) 申请公布日 2022.07.01

(21) 申请号 202210404756.7

A61K 31/42 (2006.01)

(22) 申请日 2015.12.21

A61P 33/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

14199562.1 2014.12.22 EP

(62) 分案原申请数据

201580069964.4 2015.12.21

(71) 申请人 英特维特国际股份有限公司

地址 荷兰博克斯梅尔

(72) 发明人 H.威廉斯 A.R.赫克罗斯

J.坦兹勒 R.J.A.弗伦艾斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理人 郭慧 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 31/422 (2006.01)

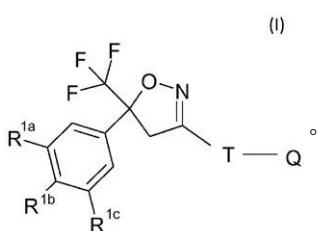
权利要求书5页 说明书21页

(54) 发明名称

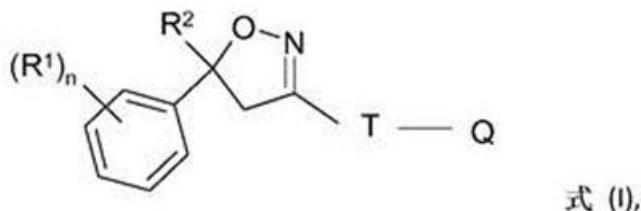
异噁唑啉化合物用于治疗蠕形螨病的用途

(57) 摘要

本发明涉及异噁唑啉化合物用于治疗蠕形螨病的用途。本发明涉及通过施用式(I)的异噁唑啉化合物来治疗蠕形螨病的方法



1. 式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂合物或N-氧化物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗哺乳动物的全身的蠕形螨病



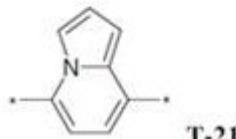
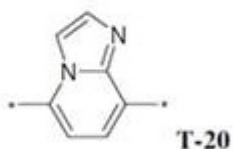
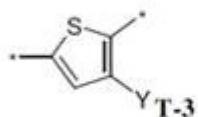
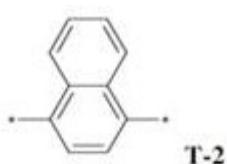
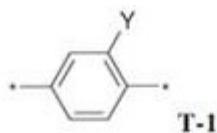
其中

$R^1$  = 卤素、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CN$ ,

$n$  = 0-3的整数,优选1、2或3,

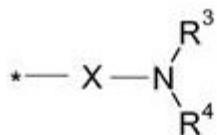
$R^2$  =  $C_1-C_3$ -卤代烷基,优选 $CF_3$ 或 $CF_2Cl$ ,

T =

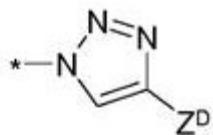


Y = 甲基、卤代甲基、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2-C=S$ ,或两个邻近的基团Y一起形成链,特别是3或4元链;

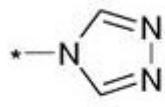
Q =  $X-NR^3R^4$ 或Q选自



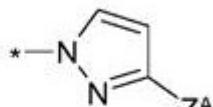
Q-1



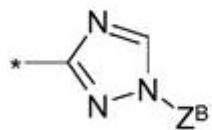
Q-2



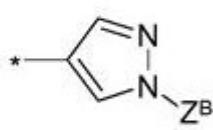
Q-3



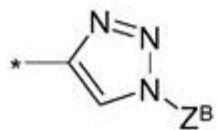
Q-4



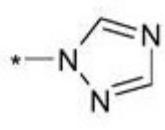
Q-5



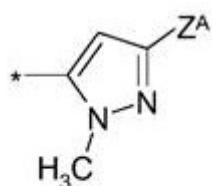
Q-6



Q-7



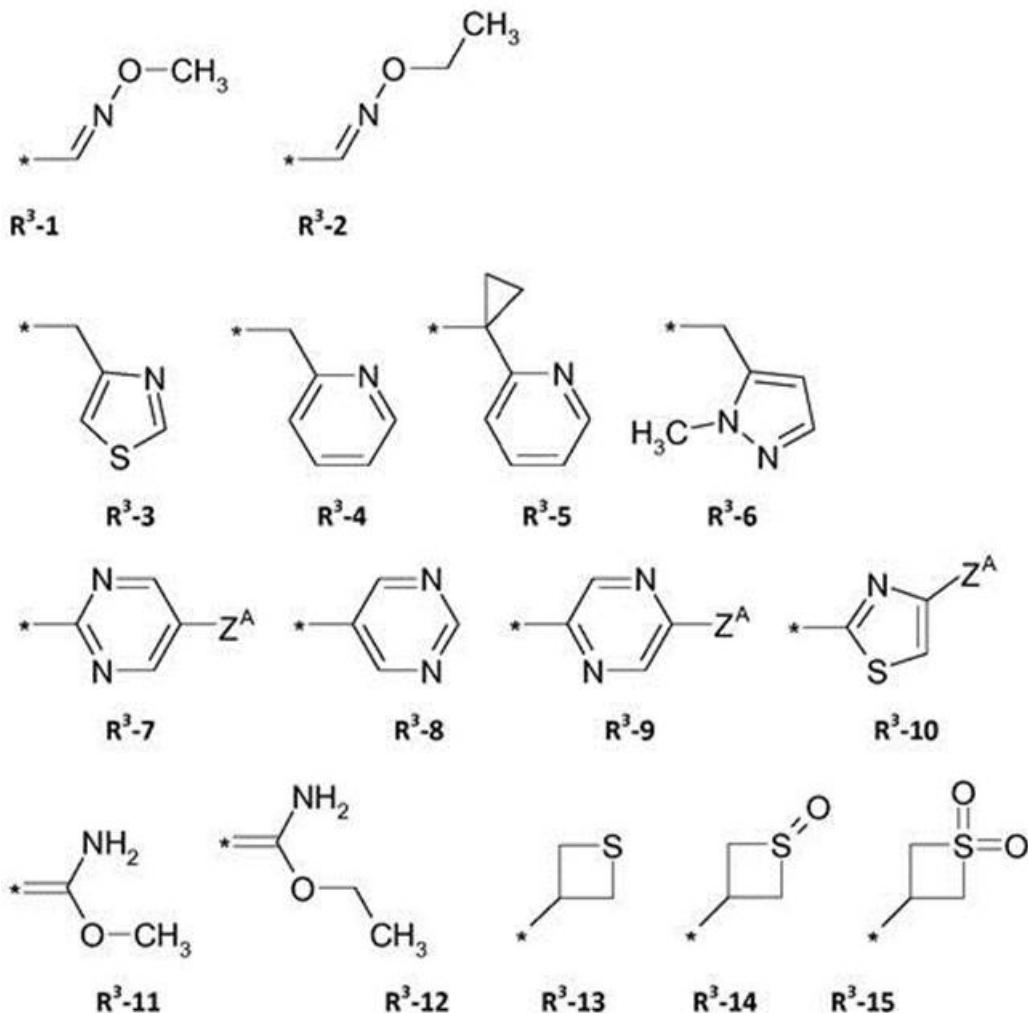
Q-8



Q-9

$X = CH_2, CH(CH_3), CH(CN), CO, CS,$

$R^3 =$  氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲基氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙基氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基环丙基、

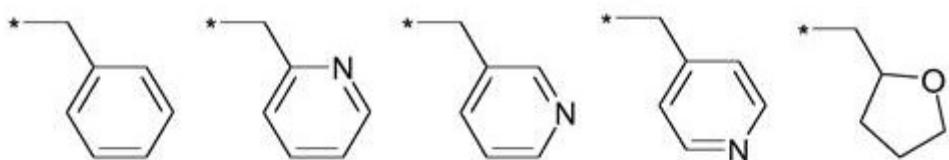
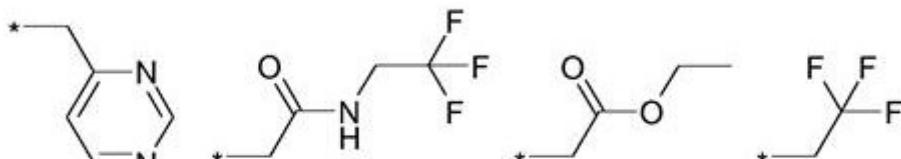


其中Z<sup>A</sup> = 氢、卤素、氰基、卤代甲基(CF<sub>3</sub>)；

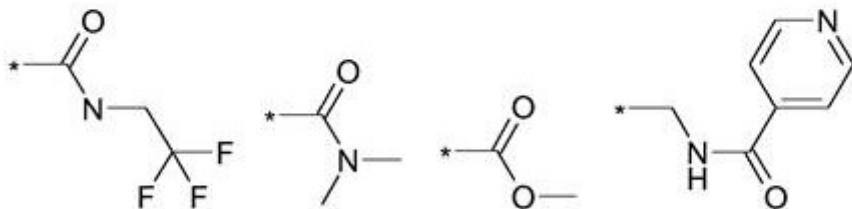
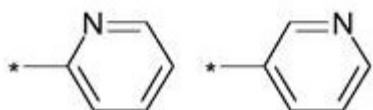
R<sup>4</sup> = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基或卤代乙基氨基羰基乙基；

或R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>一起形成选自以下的取代基：



$Z^B =$ Z<sup>B</sup>-1Z<sup>B</sup>-2Z<sup>B</sup>-3Z<sup>B</sup>-4Z<sup>B</sup>-5Z<sup>B</sup>-6Z<sup>B</sup>-7Z<sup>B</sup>-8Z<sup>B</sup>-9

。

 $Z^D =$ Z<sup>D</sup>-1Z<sup>D</sup>-2Z<sup>D</sup>-3Z<sup>D</sup>-4Z<sup>D</sup>-5Z<sup>D</sup>-6

2. 根据权利要求1所述的用途，其特征在于所述式(I)的异噁唑啉化合物是afoxolaner。

3. 根据权利要求1所述的用途，其特征在于所述式(I)的异噁唑啉化合物是sarolaner。

4. 根据权利要求1所述的用途，其特征在于所述式(I)的异噁唑啉化合物是lotilaner。

5. 根据权利要求1-4中的任一项所述的用途，其特征在于所述药物包含用于向哺乳动物1次、2次或3次施用的有效剂量的所述异噁唑啉化合物。

6. 根据权利要求5所述的用途，其特征在于所述药物包含用于向哺乳动物单次施用的有效剂量的所述异噁唑啉化合物。

7. 根据权利要求1-6中的任一项所述的用途，其特征在于所述药物是口服单位剂型，所述单位剂型选自软或硬胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、片剂、可咀嚼片剂、糊剂、溶液、混悬剂、乳剂、酏剂、糖浆剂、大丸剂和灌服剂。

8. 根据权利要求7所述的用途，其特征在于所述药物是可咀嚼片剂。

9. 根据权利要求8所述的用途，其特征在于所述药物是软质可咀嚼组合物或软咀嚼剂。

10. 根据权利要求1-6中的任一项所述的用途,其特征在于所述药物配制为紧密地分散在动物受体的常规饲料中,用作表面装饰,或呈添加到成品饲料中的丸粒或液体的形式。
11. 根据权利要求1-6中的任一项所述的用途,其特征在于所述药物是透皮制剂。
12. 根据权利要求1-6中的任一项所述的用途,其特征在于所述药物是注射组合物,其用于肌肉内注射、静脉内注射、皮下注射、或植入、输注、推注。
13. 根据权利要求1-12中的任一项所述的用途,其特征在于所述哺乳动物是伴侣动物。
14. 根据权利要求13所述的用途,其特征在于所述哺乳动物是狗或猫。
15. 根据权利要求14所述的用途,其特征在于所述伴侣动物是狗。
16. 根据权利要求1-15中的任一项所述的用途,其特征在于所述药物经配制与抗生素并行地使用。

## 异噁唑啉化合物用于治疗蠕形螨病的用途

[0001] 本申请是申请日为2015年12月21日、申请号为201580069964.4、发明名称为“异噁唑啉化合物用于治疗蠕形螨病的用途”的发明专利申请的分案申请。

### 发明领域

[0002] 本发明涉及动物的寄生节肢动物侵袭的预防或治疗。

### 发明背景

蠕形螨属种 (*Demodex*spp.) 螨是许多动物的皮肤的正常共生体,其寄生在与毛囊相连的皮脂腺内。如果它们的数目急剧增加,它们能够产生被称作蠕形螨病 (demodicosis) 或蠕形螨性兽疥癣的疾病。

[0004] 蠕形螨病是一种由毛囊蠕形螨属螨的过高种群密度造成的、非接触传染的炎症性的寄生性皮肤病。根据损害的程度,可以将蠕形螨病分类为局部的或全身的。局部的蠕形螨病是一种良性疾病,且大多数病例在6-8周内自发地的消退。

[0005] 全身的蠕形螨病是一种具有全身损害的严重疾病,其经常被继发性细菌感染(脓蠕形螨病 (pyodemodicosis)) 加重。伴随的足皮肤炎是常见的。当看到深脓皮病、疖病或蜂窝织炎时,狗可以具有具有全身淋巴结病、嗜睡和发热的全身性疾病。诊断是不难的,因为深皮肤碎屑或拔毛揭示高数量的螨、卵和幼虫形式。

[0006] 慢性全身的蠕形螨病是一种治疗起来挫折性的和困难的皮肤疾病。对于在其它方面健康的狗,该疾病的全身形式不太可能在不治疗的情况下消退。

[0007] 目前可得到的治疗选择包括阿米曲士、伊维菌素、米尔倍霉素肟、口服用莫昔克丁和局部用莫昔克丁,大部分在多个时机使用(每天、每周或每月),持续3个月或更久的时间段。

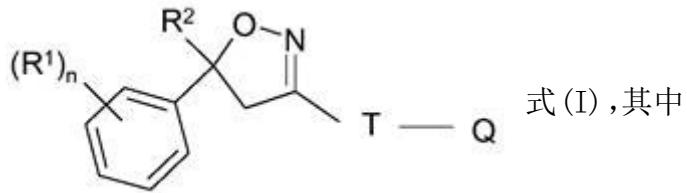
[0008] 为了有效,这些治疗方案要求在长时间段内的高主人顺应性。当需要散布在长时间段上的多次剂量治疗才能达到令人满意的结果时,主人顺应性可以成为治疗成功的一个重要因素。

[0009] 在狗的蠕形螨病的治疗中经常遇到的一个问题是,不能确保狗在治疗以后绝对没有螨,且可以在最初认为成功的治疗结束以后几个月检测到重新侵袭。

[0010] 因此,合乎需要的是,提供一种治疗动物、特别是狗中的蠕形螨属种侵袭和蠕形螨病的方法,所述方法会有效地控制螨并且施用方便,且因此支持主人顺应性并防止该疾病的重新侵袭和复发。

### 发明概述

本发明提供了式(I)的异噁唑啉化合物或其盐或溶剂合物或N-氧化物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗哺乳动物、特别是伴侣动物、特别是狗中的蠕形螨病,



$R^1$  = 卤素、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CN$ ，

$n$  = 0-3的整数, 优选1、2或3,

$R^2$  =  $C_1-C_3$ -卤代烷基, 优选 $CF_3$ 或 $CF_2Cl$ ,

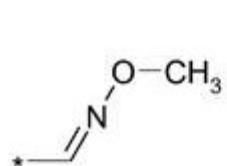
T = 5-或6-元环, 其任选地被一个或多个基团Y取代,

Y = 甲基、卤代甲基、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2-C=S$ , 或两个邻近的基团Y一起形成链, 特别是3或4元链;

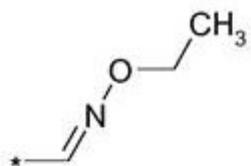
Q =  $X-NR^3R^4$ 或5-元N-杂芳基环, 其任选地被一个或多个基团取代;

X =  $CH_2$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 $CO$ 、 $CS$ ,

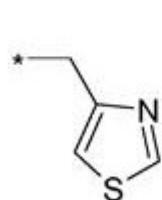
$R^3$  = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氨基甲基、甲氨基乙基、卤代甲氨基甲基、乙氨基甲基、卤代乙氨基甲基、丙氨基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氨基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙氨基羰基甲基、卤代乙氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙氨基羰基环丙基、



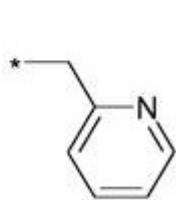
$R^3-1$



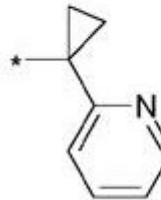
$R^3-2$



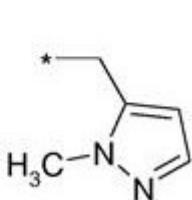
$R^3-3$



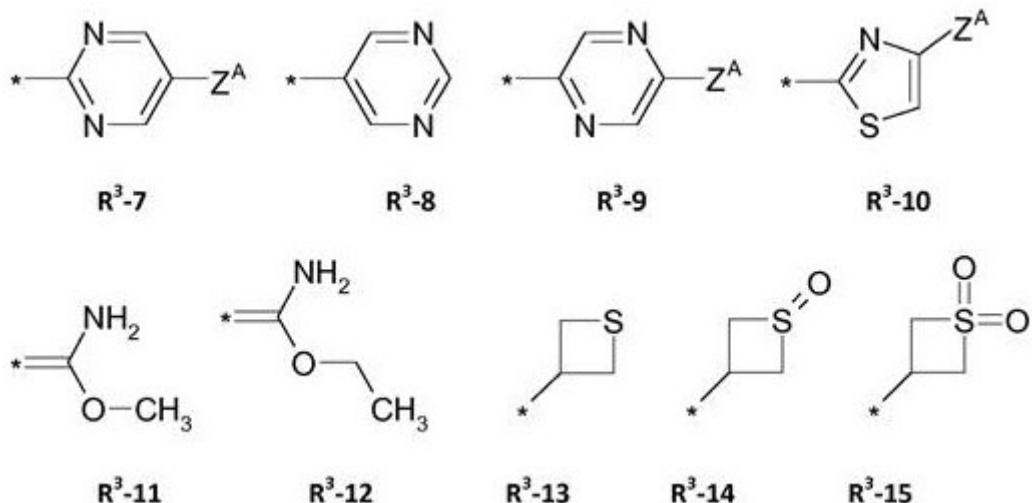
$R^3-4$



$R^3-5$



$R^3-6$



其中Z<sup>A</sup> = 氢、卤素、氰基、卤代甲基(CF<sub>3</sub>)；

R<sup>4</sup> = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基或卤代乙基氨基羰基乙基；

或R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>一起形成选自以下的取代基：



[0012] 本发明也涉及在本申请中描述的异噁唑啉化合物或用于治疗动物中的全身的蠕形螨病的包含这样的异噁唑啉化合物的药物组合物，所述药物组合物包含有效量的在本说明书中描述的异噁唑啉化合物，和，在药物制剂的情况下，药学上可接受的载体。

[0013] 本发明还提供了一种控制狗中的蠕形螨属种螨的方法，所述方法包括单次施用在本说明书中描述的异噁唑啉化合物。

#### [0014] 发明详述

本发明的发明人发现，通过施用有效量的在本申请中描述的异噁唑啉化合物可以治疗哺乳动物的蠕形螨病。已经发现，这样的异噁唑啉化合物的单次施用会导致针对蠕形螨属种螨的完全杀螨效应和针对狗中的全身的蠕形螨病的高效力。

[0015] 如已经在实施例中证实的，fluralaner作为Bravecto®可咀嚼片剂向狗单次施用以后，皮肤碎屑中的螨数目在施用以后第28天减少了99.8%和在施用以后第56和84天减少了100%。与以28天间隔在三个时机接受现有技术Advocate®(吡虫啉/莫昔克丁)治疗的狗相比，在Bravecto®治疗的狗上在第56和84天发现了统计上显著地(P≤0.05)更少的螨。

[0016] 用于控制全身的蠕形螨病的现有技术方法要求阿米曲士或大环内酯类诸如米尔倍霉素肟、莫昔克丁、伊维菌素、多拉克汀或司拉克丁在长时间段内的所有多次治疗(每天或非常频繁的施用)。

[0017] 因为频繁处理是必需的，因此这样的多次治疗是非常烦人的，其要求治疗的动物的协作，事实并非总是如此。

[0018] 现有技术方法的另一个短板和有限的主人顺应性的原因是，与这样的治疗方案有

关的高成本。

[0019] 所述化合物的现有技术施用另外具有这样的治疗的副作用的高风险,因为所述杀螨化合物在长时间段中的相对高剂量在某些情况下会在治疗的动物中导致严重毒性副作用,特别是对于伊维菌素敏感的狗品种例如柯利犬而言。

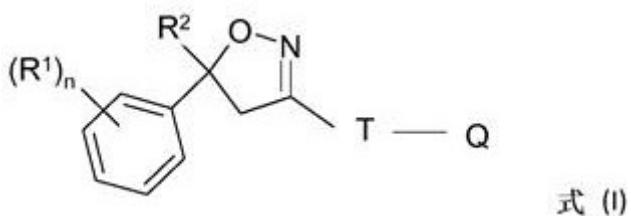
[0020] 特别地,使用阿米曲士的现有技术浸浴治疗另外要求主人采取特殊措施来避免与所述化合物接触,并且浸浴应当在通气良好的区域中进行。此外,完全效力要求修剪狗的皮毛。

[0021] 但是,在没有完成必要的治疗计划的情况下,因为主人顺应性的缺乏,蠕形螨病的复发风险是非常高的。治疗失败的另一个原因是,使用的化合物具有有限的效力和一些蠕形螨属螨从治疗中存活下来。

[0022] 本发明人令人惊讶地发现,如果使用在本申请中所述的异噁唑啉化合物、特别是 fluralaner,可以防止现有技术的这类缺点。

[0023] 通过要求施用有效剂量的根据本发明的异噁唑啉化合物的本发明的方法,将会避免主人的过早治疗停止。

[0024] 用在本发明中的异噁唑啉化合物可以由式(I)描述:



其中

$R^1$  = 卤素、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CN$ ,

$n$  = 0-3的整数,优选1、2或3,

$R^2$  =  $C_1-C_3$ -卤代烷基,优选 $CF_3$ 或 $CF_2Cl$ ,

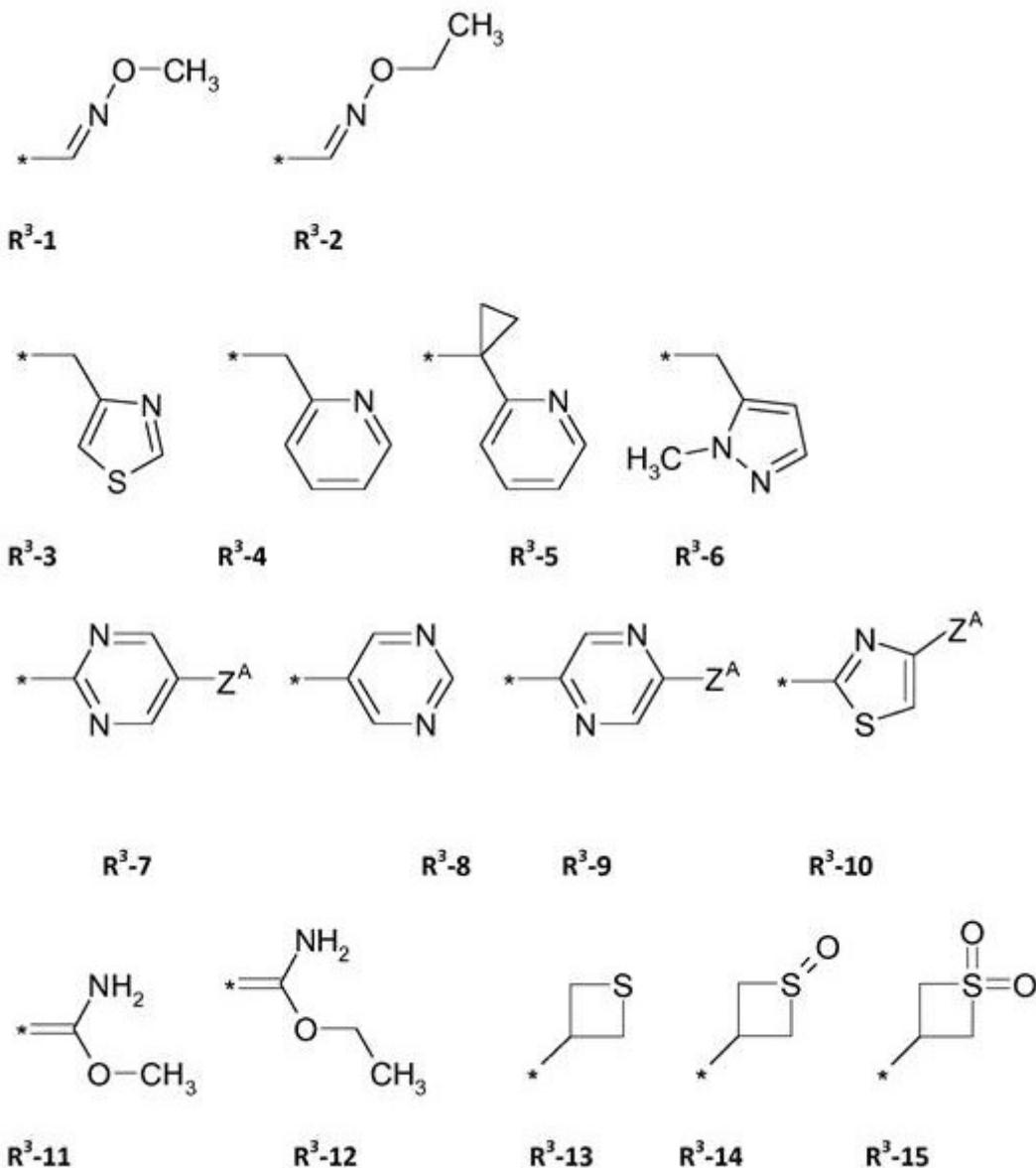
T = 5-或6-元环,其任选地被一个或多个基团Y取代,

Y = 甲基、卤代甲基、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2-C=S$ ,或两个邻近的基团Y一起形成链 $CH-CH=CH-CH$ 、 $N-CH=CH-CH$ 、 $CH-N=CH-CH$ 、 $CH-CH=N-CH$ 或 $CH-CH=CH-N$ 、 $HC=HC-CH$ 、 $CH-CH=CH$ 、 $CH=CH-N$ 、 $N-CH=CH$ ;

Q =  $X-NR^3R^4$ 或5-元N-杂芳基环,其任选地被一个或多个基团 $Z^A$ 、 $Z^B$ 、 $Z^D$ 取代;

$X$  =  $CH_2$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CN)$ 、 $CO$ 、 $CS$ ,

$R^3$  = 氢、甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、甲氨基甲基、甲氨基乙基、卤代甲氨基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、N-苯基-N-甲基-氨基、卤代乙基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基乙基、四氢呋喃基、甲基氨基羰基甲基、(N,N-二甲基氨基)-羰基甲基、丙基氨基羰基甲基、环丙基氨基羰基甲基、丙烯基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基环丙基、



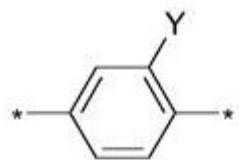
$R^4$  = 氢、乙基、甲氧基甲基、卤代甲氧基甲基、乙氧基甲基、卤代乙氧基甲基、丙氧基甲基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、环丙基羰基、甲氧基羰基、甲氧基甲基羰基、氨基羰基、乙基氨基羰基甲基、乙基氨基羰基乙基、二甲氧基乙基、丙炔基氨基羰基甲基、卤代乙基氨基羰基甲基、氰基甲基氨基羰基甲基或卤代乙基氨基羰基乙基；或者

$R^3$ 和 $R^4$ 一起形成选自以下的取代基：

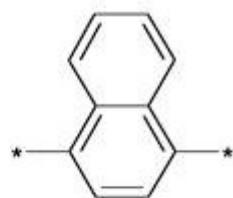


其中 $Z^A$  = 氢、卤素、氰基、卤代甲基( $CF_3$ )。

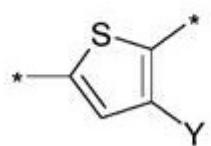
[0025] 在一个优选实施方案中，在式(I)中，T选自



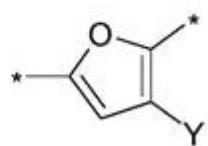
T-1



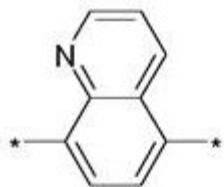
T-2



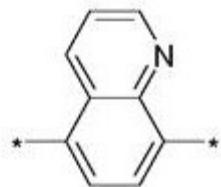
T-3



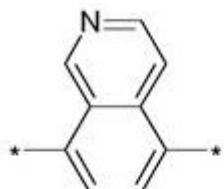
T-4



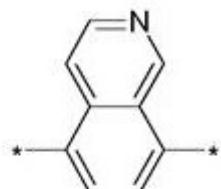
T-5



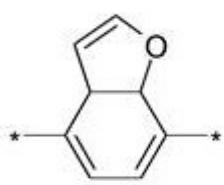
T-6



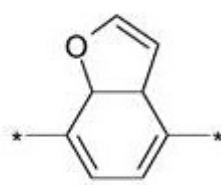
T-7



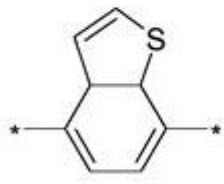
T-8



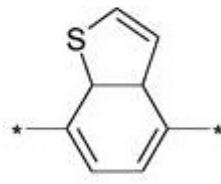
T-9



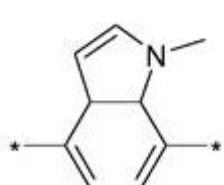
T-10



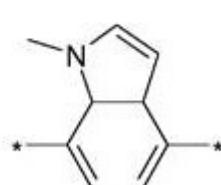
T-11



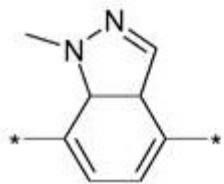
T-12



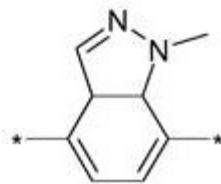
T-13



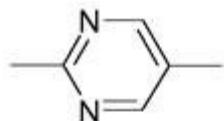
T-14



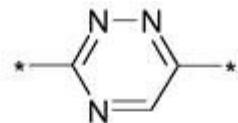
T-15



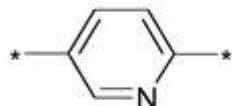
T-16



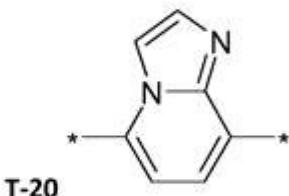
T-17



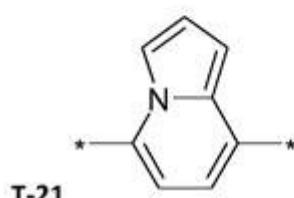
T-18



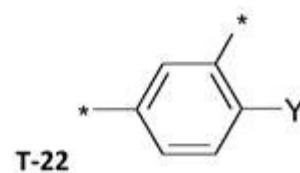
T-19



T-20



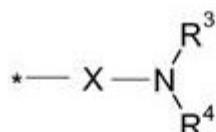
T-21



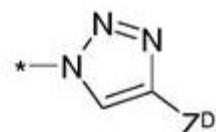
T-22

其中在T-1、T-3和T-4中，基团Y是氢、卤素、甲基、卤代甲基、乙基、卤代乙基。

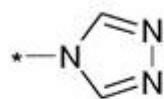
[0026] 在一个优选的实施方案中，在式(I)中，Q选自



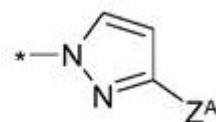
Q-1



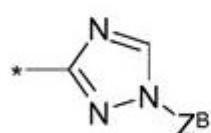
Q-2



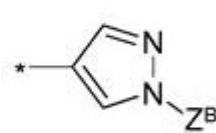
Q-3



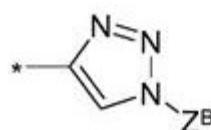
Q-4



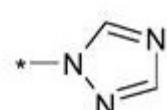
Q-5



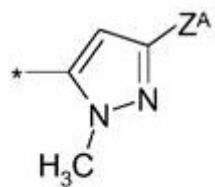
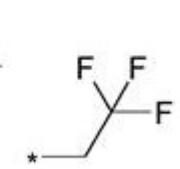
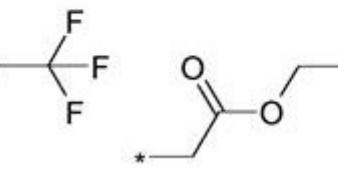
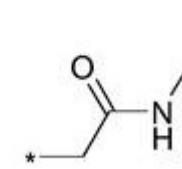
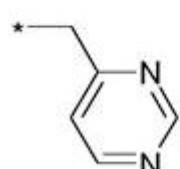
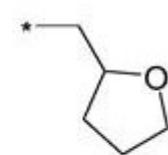
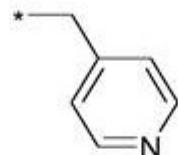
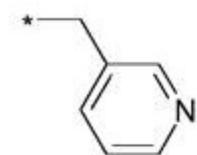
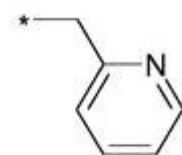
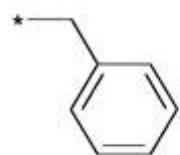
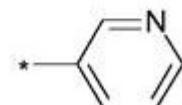
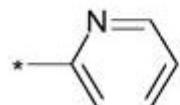
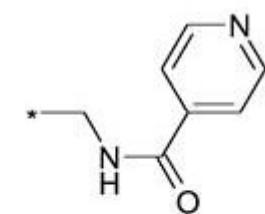
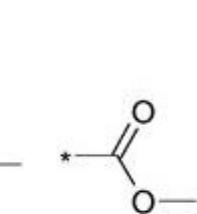
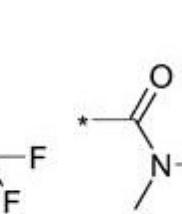
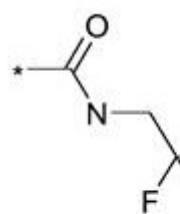
Q-6



Q-7



Q-8

**Q-9**其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X和Z<sup>A</sup>如上面所定义。 $Z^{\text{B}} =$  $Z^{\text{D}} =$ 

[0027] 用在本发明中的优选的式(I)的异噁唑啉化合物是：

$(R^1)_n$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	T	$\gamma$	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-		T-2	-	Q-6	$Z^B$ -7	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-7	$Z^B$ -7	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-5	$Z^B$ -7	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-2	$Z^D$ -1	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CC	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CN	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)

3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)-环丙基	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3</sup> -1 (Z)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3</sup> -1 (E)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)

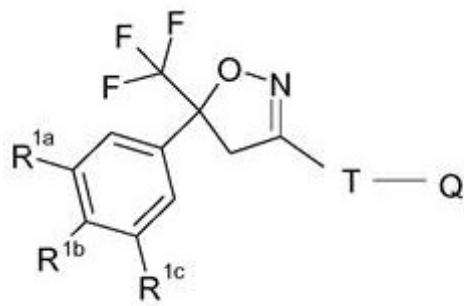
用在本发明中的特别优选的异噁唑啉化合物是

$(R^1)_n$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	T	$\gamma$	Q	Z	X
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-2	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-		T-2	-	Q-6	$Z^B$ -7	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-7	$Z^B$ -7	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-5	$Z^B$ -7	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	-	-	T-2	-	Q-2	$Z^D$ -1	
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CC	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CN	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-3	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-20	-	Q-1	-	C(O)
3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	H	T-21	-	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-Cl,	CF <sub>3</sub>	C(O)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>

5-Cl

3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)-环丙基	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	T-22	F	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 4-F, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	H	T-22	Cl	Q-1	-	CH <sub>2</sub>
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C(O)NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3</sup> -1 (Z)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)
3-Cl, 5-Cl	CF <sub>3</sub>	R <sup>3</sup> -1 (E)	H	T-1	CH <sub>3</sub>	Q-1	-	C(O)

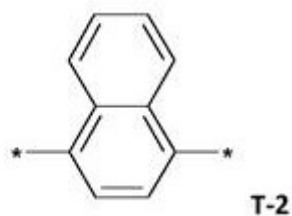
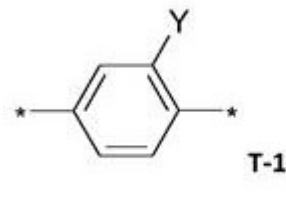
用在本发明中的一种更优选的异噁唑啉化合物具有式 (II) ,

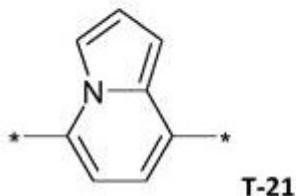
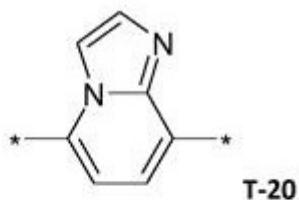
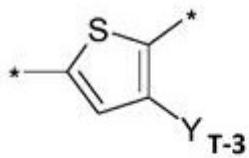


式 II

其中

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>彼此独立地是氢、Cl或CF<sub>3</sub>, 优选地R<sup>1a</sup>和R<sup>1c</sup>是Cl或CF<sub>3</sub>, 且R<sup>1b</sup>是氢,  
T是





其中

Y是甲基、溴、Cl、F、CN或C(S)NH<sub>2</sub>，且

Q如上所述。

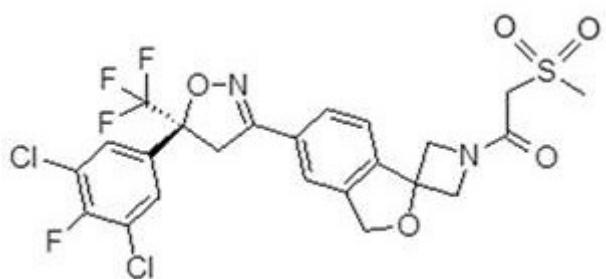
[0028] 在另一个优选的实施方案中，在式 (II) 中，R<sup>3</sup>是H且R<sup>4</sup>是-CH<sub>2</sub>-C(0)-NH-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-C(0)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>。

[0029] 在一个优选的实施方案中,所述异噁唑啉化合物是4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-2-甲基-N-[(2,2,2-三氟-乙基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酰胺(CAS RN 864731-61-3 - USAN fluralaner)。

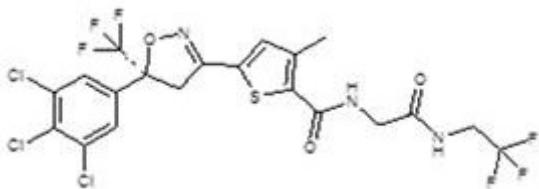
[0030] 在另一个实施方案中,所述异噁唑啉化合物是(Z)-4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-三氟甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基]-N-[(甲氧基亚氨基)甲基]-2-甲基苯甲酰胺(CAS RN 928789-76-8)。

[0031] 在另一个实施方案中,所述异噁唑啉化合物是在WO2009/0080250中公开的4-[5-(3,5-二氯苯基)-5-(三氟甲基)-4H-异噁唑-3-基]-2-甲基-N-(硫杂环丁烷-3-基)苯甲酰胺(CAS RN 1164267-94-0)。

[0032] 在另一个实施方案中,所述异噁唑啉化合物是乙酮, 1-[5'-(5S)-5-(3,5-二氯-4-氟苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]螺[氮杂环丁烷-3,1'(3'H)-异苯并呋喃]-1-基]-2-(甲基磺酰基)-(Sarolaner) (CAS RN- 1398609-39-6)。



[0033] 在另一个实施方案中，所述异噁唑啉化合物是2-噻吩甲酰胺，5-((5S)-4,5-二氢-5-(3,4,5-三氯苯基)-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基)-3-甲基-N-(2-氧代-2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)-(INN Lotilaner) (CAS RN- 1369852-71-0)。



[0034] 在另一个优选的实施方案中,所述异噁唑啉化合物是在W02007/079162-中公开的4-[5-[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-1-萘甲酰胺(CAS RN 1093861-60-9, USAN -afoxolaner)。

[0035] 在另一个实施方案中,所述异噁唑啉化合物是在W02010/070068中公开的5-[5-(3,5-二氯苯基)-4,5-二氢-5-(三氟甲基)-3-异噁唑基]-3-甲基-N-[2-氧代-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙基]-2-噻吩甲酰胺(CAS RN 1231754-09-8)。

[0036] 异噁唑啉化合物和它们作为抗寄生虫药的用途例如描述在美国专利申请US 2007/0066617和国际专利申请WO 2005/085216、WO 2007/079162、WO 2009/002809、WO 2009/024541、WO 2009/003075、WO 2010/070068和WO 2010/079077中。

[0037] 本发明的方法(或用途)包括使用外消旋混合物,例如,等量的如上所述的这样的异噁唑啉化合物的对映异构体。另外,本发明的方法包括与外消旋混合物相比富含式1的对映异构体的异噁唑啉化合物。还包括这样的异噁唑啉化合物的基本上纯的对映异构体。

[0038] 当对映异构体富集时,一种对映异构体以比另一种更大的量存在,并且富集程度可以通过对映体过量(“ee”)的表达来定义,所述对映体过量(“ee”)定义为 $(2x-1) - 100\%$ ,其中x是混合物中优势对映异构体的摩尔分数(例如,20%的ee对应于60:40的对映异构体比率)。优选地,用在本发明中的组合物具有至少50%对映体过量、更优选地至少75%对映体过量、仍更优选地至少90%对映体过量和最优选地至少94%对映体过量的更有活性的异构体。特别指出的是更有活性的异构体的对映异构纯的实施方案。

[0039] 如上所述的异噁唑啉化合物可以包含额外的手性中心。本发明的方法包括外消旋混合物以及富集的和基本上纯的在这些额外手性中心处的立体构型。

[0040] 在本说明书中对异噁唑啉化合物的提及包括可以通过常规方法生产的其对映异构体、盐和溶剂合物以及N-氧化物。

[0041] “治疗”(“treating”或“treat”或“treatment”)是指,将化合物或组合物应用或施用给具有寄生虫侵袭的动物以根除所述寄生虫或减少侵袭所述动物的寄生虫的数目(消除现存的寄生虫)。效果可以是例如杀卵的、杀幼虫的、杀若虫的或杀成虫的或它们的组合。所述效果可以如下显现它自身:直接地,即立即或在已经逝去一段时间以后杀死寄生虫,例如当蜕皮发生时,或通过破坏它们的卵;或间接地,例如降低产卵数量和/或孵化率。

[0042] “有效量”是治疗动物的蠕形螨属种侵袭(即减轻或减少动物上的寄生虫数目和/或完全地或部分地抑制动物上的寄生虫感染的发展)所需的如上所述的异噁唑啉化合物的量或数量。

[0043] 通过在将如上所述的异噁唑啉化合物施用给这样的动物之前和之后观察或检测动物上的寄生虫数目而容易地确定该量,例如在第一次施用以后寄生虫计数减少了5%至约100%,优选地减少了超过50%、超过70%、超过90%、超过95%、超过99%、特别是100%。

[0044] 优选地,所述有效量导致微观治愈,即没有蠕形螨属种螨存在于受影响的皮肤的深皮肤碎屑(优选地最严重地受影响的区域的3-5个碎屑)中,优选地在几个时间点采取所述碎屑。

[0045] 用于治疗全身的蠕形螨病的有效量另外导致在本申请中描述的蠕形螨病的临床征象的减少或消退。

[0046] 通常,异噁唑啉化合物的有效(剂量)量是在1 mg/kg治疗的动物体重至50 mg/kg体重、或5 mg/kg体重至45 mg/kg体重、或10 mg/kg体重至40 mg/kg体重、或20-30 mg/kg体重之间。在一个实施方案中,所述有效剂量是25 mg/kg体重。

[0047] 在一个实施方案中,将单次剂量的有效量的异噁唑啉化合物施用给受蠕形螨属种螨侵袭的哺乳动物,特别是狗。

[0048] 在一个实施方案中,将单次剂量的有效量的异噁唑啉化合物施用给已经被诊断出全身性的狗蠕形螨病的狗。

[0049] 在另一个实施方案中,将两剂有效量的异噁唑啉化合物施用给受蠕形螨属种螨侵袭的哺乳动物,特别是狗。

[0050] 在一个实施方案中,将两剂有效量的异噁唑啉化合物施用给已经被诊断出全身性的狗蠕形螨病的狗。

[0051] 在另一个实施方案中,将三剂有效量的异噁唑啉化合物施用给受蠕形螨属种螨侵袭的哺乳动物,特别是狗。

[0052] 在一个实施方案中,将三剂有效量的异噁唑啉化合物施用给已经被诊断出全身性的狗蠕形螨病的狗。

[0053] 优选的是异噁唑啉化合物的全身施用。“全身施用”是在远离至少一部分靶寄生虫所在位置的位置处施用。采用全身施用,至少一部分异噁唑啉化合物经由动物受体的血流、其它体液(淋巴液)和/或组织(例如皮肤或脂肪组织)到达靶寄生虫。这与“接触活性”(其中寄生虫虫体的表面直接暴露于异噁唑啉化合物)不同。通常,寄生虫将全身施用的异噁唑啉与动物受体的血液、其它体液和/或组织一起摄入。全身施用可以以几种形式实现,例如口服、胃肠外或经由局部施用(其中透皮吸收异噁唑啉化合物)。

[0054] 在某些实施方案中,经口服途径以单位剂型,或经由动物受体的饲料或饮用水,全身性地施用异噁唑啉化合物,所述单位剂型是例如软或硬胶囊、丸剂、粉剂、颗粒剂、片剂(例如,可咀嚼片剂)、糊剂、溶液、混悬剂(水性或非水性)、乳剂(水包油或油包水)、酏剂、糖浆剂、大丸剂、灌服剂。可替换地,可以通过动物受体的饲料或饮用水执行口服施用,例如,它可以紧密地分散在动物受体的常规饲料中,用作表面装饰,或呈添加到成品饲料中的丸粒或液体的形式。

[0055] 口服施用的一种形式是一种剂型,例如可咀嚼组合物,诸如可咀嚼片剂。包含式(I)的异噁唑啉化合物的可咀嚼片剂的例子描述在WO2013/150052和WO2013/150055中。公开在这些文献的实施例中的可咀嚼片剂的组合物通过引用并入。替代性的可咀嚼片剂描述在WO2013/119442中。

[0056] 呈“可咀嚼片剂”(有时被称作“软质可咀嚼组合物”或“软咀嚼剂”)形式的口服兽药组合物经常便于施用给某些动物,特别是猫和狗,优选狗,并可以有效地用于将兽药施用给这些动物。

[0057] “可咀嚼片剂”、“软咀嚼剂”或“软质可咀嚼药物产品”意指这样的药物单位剂量：其在室温为固体，并且其在口服施用后是柔软的以便被动物咀嚼，并且其在功能上是耐嚼的，因为该产品在口腔中咀嚼的过程中具有某种塑料质地。此类软咀嚼剂具有类似于熟碎肉饼(ground meat pett)的柔软度。可咀嚼片剂或软咀嚼剂包含载体和其它非活性成分。

[0058] 可替换地(或额外地)可以使用透皮制剂(即穿透皮肤的制剂)局部地全身施用异噁唑啉化合物。可替换地(或额外地)，可以经由粘膜局部地全身施用该组合物。可替换地(或额外地)，可以胃肠外地全身施用异噁唑啉组合物，诸如经由肌肉内注射、静脉内注射、皮下注射、植入(例如，皮下植入)、输注、推注等。

[0059] 动物可以接受早前确定的异噁唑啉化合物1次、2次或3次，直到蠕形螨属螨侵袭受到控制并且全身的蠕形螨病被成功地治疗。一次治疗会提供对蠕形螨属种螨的有效性达至少4周、8周、12周、16周或20周或24周。

[0060] 通常，可以将异噁唑啉化合物施用给具有蠕形螨属种侵袭或需要治疗蠕形螨病的所有动物物种。

[0061] 所述产品的受体可以是家畜动物，例如绵羊、牛、猪、山羊；或伴侣动物，例如狗、猫、或马。特别优选的是用在伴侣动物中，例如狗或猫，特别是狗。

[0062] 通过根据本发明的用途可以控制的蠕形螨属种螨是例如犬蠕形螨(*Demodex canis*)、隐在蠕形螨(*Demodex injai*)、*Demodex cornei*、猫蠕形螨(*Demodex cati*)、戈托伊蠕形螨(*Demodex gatoi*)、牛蠕形螨(*Demodex bovis*)、绵羊蠕形螨(*Demodex ovis*)、山羊蠕形螨(*Demodex caprae*)、*Demodex aries*。

[0063] “蠕形螨属螨侵袭”表示一定数目的寄生虫的存在，所述数目造成危害动物的风险。

[0064] 通过使用在本申请中描述的异噁唑啉化合物，可以避免现有技术的缺点，因为为达到期望的效果将需要所述化合物的单次(或最大2或3次，取决于使用的异噁唑啉化合物)施用。

[0065] 通过临床评价和深皮肤碎屑(其使用显微镜分析存在的螨)来诊断蠕形螨病。当观察到5个或更多个局部疾病区域或者在2只或更多只脚上观察到足蠕形螨病时，或者当涉及整个身体区域时，认为蠕形螨病是全身的。还可以将蠕形螨病分类为幼年的(一直到18个月龄的狗)、成年发作的(通常大于4岁龄的以前没有疾病史的狗)或慢性全身的(持续至少6个月的疾病)。

[0066] 取决于使用的具体异噁唑啉化合物，所述施用允许完全地抑制或杀死存在于动物上的造成蠕形螨病的蠕形螨属种螨。优选地，通过施用异噁唑啉化合物得到微观治愈，即没有任何蠕形螨属螨(卵、幼虫、若虫和成虫)的多个皮肤碎屑。优选地，仅一次施用是微观治愈所必需的。

[0067] 异噁唑啉化合物(例如fluralaner)的施用能够减轻蠕形螨病的临床征象，和优选地皮肤病学征象中的至少一种，例如皮肤损害，诸如红斑、脱皮、脓疱、鳞片和痂皮、渗出物、溃疡形成和脱毛(直到与治疗之前或没有治疗的情形相比显著减轻脱毛)。

[0068] 异噁唑啉化合物(例如fluralaner)的施用能够与对症疗法(例如抗生素或杀菌剂)一起治愈全身性症状(诸如全身的淋巴结病、嗜睡和发热)的出现。

[0069] 在大多数情况下，狗全身的蠕形螨病的治疗需要辅助治疗。除了根据本发明的异

噁唑啉化合物实现的有效杀螨治疗以外,可能为了成功的治疗进行并行的细菌皮肤感染、内部寄生虫和现有基础性全身疾病的治疗。

[0070] 在本申请中描述的异噁唑啉化合物可以与合适的抗生素并行地使用,以便控制经常与全身的蠕形螨病有关的继发性细菌皮肤感染脓皮病。可以用口服抗生素或局部抗生素治疗浅表性脓皮病。在某些情况下,使用基于过氧化苯甲酰或氯己定的洗发剂的局部治疗将可用于控制细菌继发感染。

## 实施例

[0071] 口服施用的fluralaner (作为Bravecto<sup>®</sup>可咀嚼片剂13.64%fluralaner) 相对于局部应用的Advocate<sup>®</sup> (10-%吡虫啉/2.5%莫昔克丁) 对狗的全身的蠕形螨病的效力。

[0072] 方法

### 研究方案

将研究设计为平行组、不知情的、随机化的、单中心和阳性对照的效力研究。作为可咀嚼片剂在单个时机施用的Bravecto<sup>®</sup>是试验产品,并包括以28天间隔施用3次(根据产品标签)的Advocate<sup>®</sup>作为阳性对照。

[0073] 试验系统是单只狗。经它们的主人同意,在研究中招募具有全身的蠕形螨病的临床征象(例如红斑、脱毛、粉刺、毛囊脱皮和痂皮)的狗,并在动物阶段结束后返回给它们的主人。

[0074] 在研究中包括的狗主要是杂种狗并具有两种性别,大于12个月,体重在3.5-13.7 kg之间,且除了全身的蠕形螨病的临床征象以外,所述狗是健康的,且可以确定的是,所述狗在被选中之前至少12周尚未用糖皮质激素或具有杀螨效应的任何产品治疗过。选中的另外要求是,治疗之前削刮的深皮肤碎屑必须是蠕形螨属种螨阳性的。

[0075] 在研究中包括16只狗(7只雄性和9只雌性),将它们按照各自的治疗前螨计数的递减次序在性别内排序,并分配至2个平行组。将每只狗在室内/室外运行的研究过程中单独圈养,动物之间不发生接触,并根据食品生产商的推荐每天饲喂1次。可饮用的市政水可随意得到。

[0076] 在治疗前至少14天使每只狗适应笼子和维持条件。作为预防措施,在第-14、-1、13和27天用适合用于治疗脓皮病的抗生素(头孢维星)皮下地治疗所有狗。另外,在第-14和27天,在镇静后从每只狗采取深皮肤活组织检查。活组织检查指示,渗出性脓皮病在第-14天存在于每组的两只狗中,并且它在不迟于第27天就已经被清除。在两个时间,慢性皮炎、表皮棘层肥厚和角化过度存在于所有狗中且未发生改变。在第27天活组织检查中没有观察到炎症细胞或细菌,并且停止抗微生物疗法。在习服过程中2次(第-14天和第-1天)和治疗后第27/28、56和84天,由兽医在临幊上检查每只狗。

[0077] 为了治疗的剂量计算,为了使用镇静剂以获得皮肤碎屑和在研究阶段中记录体重,在第-2、13、27、41、55、69和84天在标刻度的和经校验的电子秤上称量狗。在整个研究阶段中每天执行一般健康观察。

[0078] 治疗

在第0天,基于狗的各自体重,将一组的狗用Bravecto<sup>®</sup>可咀嚼片剂口服治疗一次,以在治疗后的12周中达到25 mg/kg体重的最小剂量和效力。在已经提供食物以后20 (±

10) 分钟如下施用可咀嚼片剂:从舌上方放在口腔后面以引起吞咽。

[0079] 也在第0天,根据产品标签将商购可得的Advocate<sup>®</sup>局部施用给其它组的狗(阳性对照)。由于Advocate<sup>®</sup>的28天效力持续时间,在第28和56天重新治疗这些狗。使狗处于站立位置,将皮毛分开直到皮肤可见,并将Advocate<sup>®</sup>直接施用在皮肤上。

[0080] 针对可能的不利事件,在治疗之前观察两个治疗组,并在最后一只动物治疗以后的4小时中每小时再次观察。执行治疗后观察的人员对治疗是不知情的。

[0081] 蟑评估

在第-4、28、56和84天在每只狗上从5个部位获取深皮肤碎屑( $\sim 4 \text{ cm}^2$ ),并在立体显微镜下检查蠕形螨属种螨的存在。在第28天和第56天分别在应用第二次或第三次治疗之前削刮用Advocate<sup>®</sup>治疗的狗的皮肤碎屑。在每次后续检查时削刮相同部位和/或新损害的部位。

[0082] 在获取皮肤碎屑当天评估每只狗上的蠕形螨损害的临床征象和程度,并记录在标准化的表格上。为每只狗评估下述参数并绘图(左手和右手侧):表现出红斑的身体区域;被脱皮、鳞片和痂皮覆盖的身体区域;具有脱毛的身体区域(1 = 毛稍微变薄;2 = 显著脱毛;3 = 无毛)。在第-4天和随后以大约每月间隔直到治疗后第84天,拍摄每只狗的彩色照片,其显示损害的程度和它们的消退。执行毛重新生长的半定量评估,从而对比12周研究期间之前和之后的皮毛。

[0083] 效力评价

在研究中的主要评估变量是在治疗以后在皮肤碎屑中计数的螨(合并的未成熟螨和成熟活螨)的数目的下降。

[0084] 用Abbott的公式使用几何平均值计算效力:

$$\text{效力 (\%)} = (\text{M}_{\text{pre}} - \text{M}_{\text{post}}) / \text{M}_{\text{pre}} \times 100$$

其中M<sub>pre</sub>是治疗前螨计数的平均数目,且M<sub>post</sub>是治疗后螨计数的平均数目。

[0085] 另外,在螨(计数+1)数据的对数变换以后,使用ANOVA(在SAS中的Proc GLM操作)对比各组的治疗效果。

[0086] 一只用Advocate<sup>®</sup>治疗的狗由于恶性淋巴瘤在第59天从研究除去。一直到第56天(在于第59天从研究排除它之前)的关于该狗的结果已经与用Advocate<sup>®</sup>治疗的组中的其它狗的那些结果一起被包括。

[0087] 结果

在任何狗中没有观察到被认为与Bravecto<sup>®</sup>可咀嚼片剂口服治疗或Advocate<sup>®</sup>局部治疗有关的不利事件。

[0088] 使用Bravecto<sup>®</sup>可咀嚼片剂的治疗导致存在于皮肤碎屑中的平均螨数目的以下下降:在治疗后第28天99.8%,和在治疗后第56和84天100%。使用Advocate<sup>®</sup>的治疗导致存在于皮肤碎屑中的平均螨数目的以下下降:在第28天98.0%,在第56天96.4%,和在第84天94.7%。与Advocate<sup>®</sup>治疗的狗相比,在Bravecto<sup>®</sup>治疗的狗上发现了统计上显著地( $P \leq 0.05$ )更少的螨(表1)。

[0089] 表1: 用Bravecto<sup>®</sup>口服治疗一次或以28天间隔在3个时机用Advocate<sup>®</sup>局部治疗的狗的蠕形螨属种螨计数的几何平均值减小

研究天	研究组	Bravecto®	Advocate®	p-值
<b>-4</b>	平均 <sup>a</sup> 螨计数(n)	<b>447.0</b>	<b>509.4/478.6<sup>b</sup></b>	<b>Na<sup>c</sup></b>
	计数范围(n)	<b>41-1740</b>	<b>79-2724</b>	
<b>28</b>	平均 <sup>a</sup> 螨计数(n)	<b>0.8</b>	<b>10.0</b>	
	计数范围(n)	<b>0-14</b>	<b>0-496</b>	
	效力(%)	<b>99.8</b>	<b>98.0</b>	<b>0.0917</b>
<b>56</b>	平均 <sup>a</sup> 螨计数(n)	<b>0.0</b>	<b>18.5</b>	
	计数范围(n)	<b>Na<sup>c</sup></b>	<b>0-115</b>	
	效力(%)	<b>100.0</b>	<b>96.4</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<b>84</b>	平均 <sup>a</sup> 螨计数(n)	<b>0.0</b>	<b>25.6</b>	
	计数范围(n)	<b>Na<sup>c</sup></b>	<b>0-286</b>	
	效力(%)	<b>100.0</b>	<b>94.7</b>	<b>0.0020</b>

<sup>a</sup>几何平均值

<sup>b</sup>排除一只在第59天安乐死的狗后计算的螨计数

<sup>c</sup>不适用。

[0090] 在用Bravecto®可咀嚼片剂口服治疗一次的狗上的红斑斑块的发生率从治疗之前第-4天所述狗的62.5%下降至治疗开始以后12周所述狗的12.5%。

[0091] 痂皮、脱皮或鳞片的发生率从治疗之前的100%下降至治疗开始以后12周的12.5%。

[0092] 与此相比,以28天间隔用Advocate®治疗3次的狗上的红斑斑块的发生率从87.5%下降至0%,且痂皮、脱皮和鳞片的发生率从100%下降至42.9%(表2)。

[0093] 表2. 用Bravecto®或Advocate®治疗以后在具有全身的蠕形螨病的狗中皮肤病学变化的发生率的下降

<b>Bravecto®: 在治疗之前和之后不同天数损害的发生率<sup>a</sup></b>				
(狗的数目/每组狗的数目)				
临床症状	第-4 天	第 28 天	第 56 天	第 84 天
红斑斑块	<b>62.5%(5/8)</b>	<b>37.5%(3/8)</b>	<b>12.5%(1/8)</b>	<b>12.5%(1/8)</b>
痂皮、脱皮或鳞片	<b>100%(8/8)</b>	<b>62.5%(5/8)</b>	<b>62.5%(5/8)</b>	<b>12.5%(1/8)</b>
<b>Advocate®: 在初次治疗之前和之后不同天数损害的发生率<sup>b</sup></b>				
(狗的数目/每组狗的数目)				
临床症状	第-4 天	第 28 天	第 56 天	第 84 天
红斑斑块	<b>87.5%(7/8)</b>	<b>50%(4/8)</b>	<b>0%(0/8)</b>	<b>0%(0/7)<sup>c</sup></b>
痂皮、脱皮或鳞片	<b>100%(8/8)</b>	<b>100%(8/8)</b>	<b>37.5%(3/8)</b>	<b>42.9%(3/7)<sup>c</sup></b>

<sup>a</sup>在第0天口服治疗狗一次

<sup>b</sup>在第0天、第28天以及第56天局部治疗狗。在治疗之前执行皮肤评估。

<sup>c</sup>排除一只在第59天安乐死的狗后计算的螨计数。

[0094] 毛重新生长相对于治疗之前被毛覆盖的身体区域的比率总结在表3中。与治疗前评估相比,在不迟于治疗开始以后第56和84天,在两组的大多数狗上的毛重新生长超过狗的皮毛的90%。

[0095] 表3. 在用Bravecto®或Advocate®治疗之后具有全身的蠕形螨性兽疥癣的狗上的毛重新生长

研究天	毛重新生长评分：发生的频率					
	Bravecto <sup>a</sup> (狗的数目/每组狗的数目)			Advocate <sup>b</sup> (狗的数目/每组狗的数目)		
	1 (0-50%)	2 (50-90%)	3 (>90%)	1 (0-50%)	2 (50-90%)	3 (>90%)
28	3/8	1/8	4/8	6/8	1/8	1/8
56	0/8	1/8	7/8	0/8	1/8	7/8
84	0/8	1/8	7/8	0/7 <sup>c</sup>	1/7 <sup>c</sup>	6/7 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>在第0天口服治疗狗一次

<sup>b</sup>在第0天、第28天以及第56天局部治疗狗。在治疗之前执行皮肤评估。

<sup>c</sup>排除一只在第59天安乐死的狗后计算的螨计数。

[0096] 在研究期间在两组中每只狗的体重类似地增加。

[0097] 结论

Bravecto<sup>®</sup> (13.64% fluralaner) 可咀嚼片剂的单次口服施用对全身的蠕形螨病是非常有效的，在治疗以后56和84天没有可检测的螨。与此相比，以28天间隔施用3次的 Advocate<sup>®</sup> (10% 吡虫啉/2.5% 莫昔克丁) 对全身的蠕形螨病也是非常有效的，但是大多数狗仍然在所有评估时间点携带螨。在初次治疗以后12周，两种治疗导致皮肤损害的显著减少和毛生长的增加。