(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년07월01일
(11) 등록번호 10-1280511
(24) 등록일자 2013년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/15 (2006.01) *A61P 33/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7011479
(22) 출원일자(국제) 2005년11월03일
심사청구일자 2010년09월16일
(85) 번역문제출일자 2007년05월21일
(65) 공개번호 10-2007-0084412
(43) 공개일자 2007년08월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/011748
(87) 국제공개번호 WO 2006/053641
국제공개일자 2006년05월26일
(30) 우선권주장
10 2004 055 316.5 2004년11월16일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
WO1993019053 A1*
Veterinary Parasitology(1999), Vol. 85, pp. 305-312*
KR1020010095240 A*
JP평성07509003 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
바이엘 인텔렉쳐 프로퍼티 게엠베하
독일, 40789 몬헤임 엠 레인, 알프레드-노엘-스트라쎄 10
(72) 발명자
바흐 토마스
독일 42349 부퍼탈 라이파르트스트라세 32
탠즐러 야니나
독일 50968 쾰른 코블렌저 스트라세 72
(74) 대리인
최규팔

전체 청구항 수 : 총 4 항 심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 **체내기생충의 수직 감염 예방**

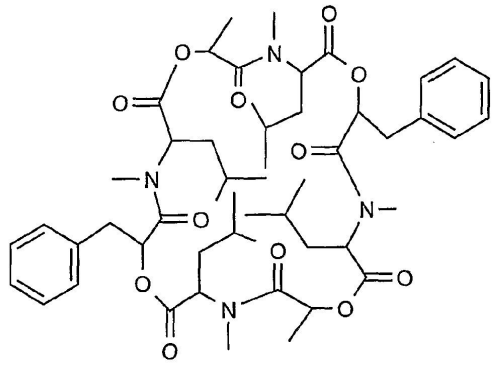
(57) 요 약

본 발명은 체내기생충에 의한 수직 감염 예방용 약제를 제조하기 위한 체내기생충 구제성 뎁시펩티드의 용도에 관한 것이다.

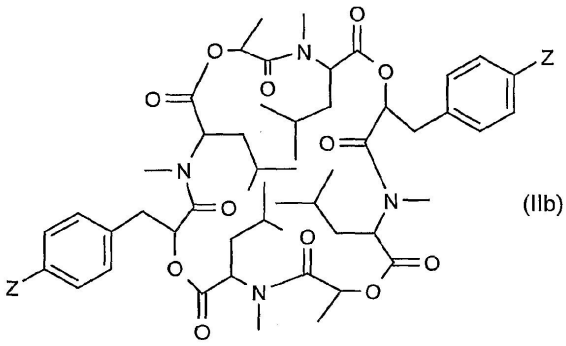
특허청구의 범위

청구항 1

체내기생충에 의한 수직 감염 예방용 약제를 제조하기 위한 체내기생충 구제성 뎁시펩티드로서 하기 구조식 (Ⅱa)의 화합물 PF 1022 또는 일반식 (Ⅱb)의 화합물을 포함하는 조성물.



(IIa)



(IIb)

상기 식에서,

Z는 N-모르폴리닐, 아미노, 모노- 또는 디메틸아미노를 나타낸다.

청구항 2

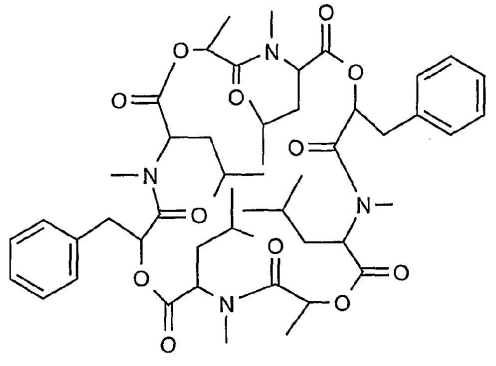
제 1 항에 있어서, 체내기생충 구제성 뎁시펩티드가 에모뎁시드인 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 개에서 체내기생충에 의한 수직 감염을 예방하기 위한 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 체내기생충 구제성 뎁시펩티드가 구조식 (Ⅱa)의 화합물 PF 1022인 조성물.



(IIa)

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 체내기생충에 의한 수직 감염 예방용 약제를 제조하기 위한 체내기생충 구제성 뎁시펩티드의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 사이클릭 뎁시펩티드 PF 1022 및 체내기생충에 대한 그의 효과가 EP-A 382 173호에 개시되었다. 특허 출원 EP-A 0 626 376호, EP-A 626 375호 및 EP-A 644 883호는 다른 사이클릭 뎁시펩티드 및 그의 체내기생충 구제 효과에 관한 것이다.

[0003] 프라지콴텔 또는 엡시프란텔 및 사이클릭 뎁시펩티드를 포함하는 체내기생충 구제제 조성물이 EP 662 326호에 개시되었다.

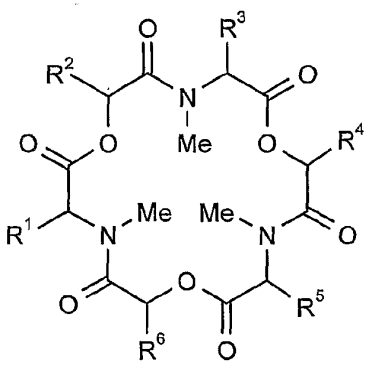
[0004] 이들 조성물은 경구, 비경구 또는 경피적으로 투여된 후 관련 동물에서 체내기생충에 대해 효과를 나타낸다고 공지되었다. 그러나, 이들 활성 화합물이 또한 동물 자손에 수직 감염되는 것을 예방할 수도 있다는 것은 기존에 알려지지 않았다.

발명의 상세한 설명

[0005] 따라서, 본 발명은 체내기생충에 의한 수직 감염 예방용 약제를 제조하기 위한 체내기생충 구제성 뎁시펩티드의 용도에 관한 것이다.

[0006] 뎁시펩티드는 펩티드와 유사하나, 하나 이상의 α-아미노산 빌딩 블록이 α-하이드록시카복실산 빌딩 블록으로 대체된 점에서 펩티드와 다르다. 본 발명에 따라, 18 내지 24개, 특히 24개의 환 원자를 가지는 사이클릭 뎁시펩티드를 사용하는 것이 바람직하다.

[0007] 18개의 환 원자를 갖는 뎁시펩티드는 하기 일반식 (I)의 화합물 및 그의 광학 이성체 및 라세메이트를 포함한다:



(I)

[0008]

[0009] 상기 식에서,

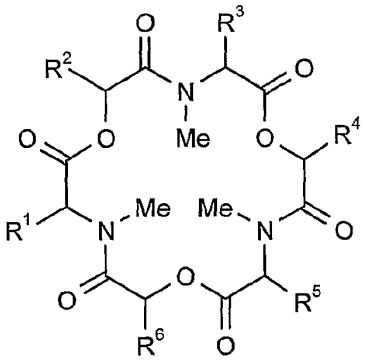
[0010] R^1, R^3 및 R^5는 서로 독립적으로 수소, 탄소원자수 8 이하의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 하이드록시알킬, 알카노일옥시알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 머캅토알킬, 알킬티오알킬, 알킬설피닐알킬, 알킬설포닐알킬, 카복시알킬, 알콕시카보닐알킬, 아릴알콕시카보닐알킬, 카바모일알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 1 또는 2 개의 벤질옥시카보닐 래디칼 또는 1, 2, 3 또는 4 개의 알킬 래디칼에 의해 임의로 치환될 수 있는 구아니디노알킬, 알콕시카보닐아미노알킬, 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc)아미노알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 임의로 치환된 아릴알킬을 나타내고, 여기에서 치환체는 할로겐, 하이드록실, 알킬 및 알콕시가 언급될 수 있으며,

[0011] R^2, R^4 및 R^6는 서로 독립적으로 수소, 탄소원자수 8 이하의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 하이드록시알킬, 머캅토알킬, 알카노일옥시알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 알킬티오알킬, 알킬설피닐알킬, 알킬설포닐알킬, 카복시알킬, 알

콕시카보닐알킬, 아릴알콕시카보닐알킬, 카바모일알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 알콕시카보닐아미노알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 아릴알킬을 나타내고, 여기에서 치환체로는 할로겐, 하이드록실, 알킬 및 알콕시가 언급될 수 있다.

[0012] R^1, R^3 및 R^5가 서로 독립적으로 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_8-알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 헥실, 이소헥실, sec-헥실, 헵틸, 이소헵틸, sec-헵틸, t-헵틸, 옥틸, 이소옥틸, sec-옥틸, 하이드록시-C_1-C_6-알킬, 특히 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, C_1-C_4-알카노일옥시-C_1-C_6-알킬, 특히 아세톡시메틸, 1-아세톡시에틸, C_1-C_4-알콕시-C_1-C_6-알킬, 특히 메톡시메틸, 1-메톡시에틸, 아릴-C_1-C_4-알킬옥시-C_1-C_6-알킬, 특히 벤질옥시메틸, 1-벤질옥시에틸, 머캅토-C_1-C_6-알킬, 특히 머캅토메틸, C_1-C_4-알킬티오-C_1-C_6-알킬, 특히 메틸티오에틸, C_1-C_4-알킬설피닐-C_1-C_6-알킬, 특히 메틸설피닐에틸, C_1-C_4-알킬설포닐-C_1-C_6-알킬, 특히 메틸설포닐에틸, 카복시-C_1-C_6-알킬, 특히 카복시메틸, 카복시에틸, C_1-C_4-알콕시카보닐-C_1-C_6-알킬, 특히 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐에틸, C_1-C_4-아릴알콕시카보닐-C_1-C_6-알킬, 특히 벤질옥시카보닐메틸, 카바모일-C_1-C_6-알킬, 특히 카바모일메틸, 카바모일에틸, 아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 아미노프로필, 아미노부틸, C_1-C_4-알킬아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 메틸아미노프로필, 메틸아미노부틸, C_1-C_4-디알킬아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 디메틸아미노프로필, 디메틸아미노부틸, 구아니디노-C_1-C_6-알킬, 특히 구아니디노프로필, C_1-C_4-알콕시카보닐아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 t-부톡시카보닐아미노프로필, t-부톡시카보닐아미노부틸, 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc)아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc)아미노프로필, 9-플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc)아미노부틸, C_2-C_8-알케닐, 특히 비닐, 알릴, 부테닐, C_3-C_7-사이클로알킬, 특히 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, C_3-C_7-사이클로알킬-C_1-C_4-알킬, 특히 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸; 할로겐, 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 하이드록실, C_1-C_4-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시 및 C_1-C_4-알킬, 특히 메틸로 구성된 그룹중에서 선택된 래디칼에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐-C_1-C_4-알킬, 특히 페닐메틸을 나타내고,

[0013] R^2, R^4 및 R^6은 서로 독립적으로 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_8-알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 헥실, 이소헥실, sec-헥실, 헵틸, 이소헵틸, sec-헵틸, t-헵틸, 옥틸, 이소옥틸, sec-옥틸, 하이드록시-C_1-C_6-알킬, 특히 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, C_1-C_4-알카노일옥시-C_1-C_6-알킬, 특히 아세톡시메틸, 1-아세톡시에틸, C_1-C_4-알콕시-C_1-C_6-알킬, 특히 메톡시메틸, 1-메톡시에틸, 아릴-C_1-C_4-알킬옥시-C_1-C_6-알킬, 특히 벤질옥시메틸, 1-벤질옥시에틸, 머캅토-C_1-C_6-알킬, 특히 머캅토메틸, C_1-C_4-알킬티오-C_1-C_6-알킬, 특히 메틸티오에틸, C_1-C_4-알킬설피닐-C_1-C_6-알킬, 특히 메틸설피닐에틸, C_1-C_4-알킬설포닐-C_1-C_6-알킬, 특히 메틸설포닐에틸, 카복시-C_1-C_6-알킬, 특히 카복시메틸, 카복시에틸, C_1-C_4-알콕시카보닐-C_1-C_6-알킬, 특히 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐에틸, C_1-C_4-아릴알콕시카보닐-C_1-C_6-알킬, 특히 벤질옥시카보닐메틸, 카바모일-C_1-C_6-알킬, 특히 카바모일메틸, 카바모일에틸, 아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 아미노프로필, 아미노부틸, C_1-C_4-알킬아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 메틸아미노프로필, 메틸아미노부틸, C_1-C_4-디알킬아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 디메틸아미노프로필, 디메틸아미노부틸, C_2-C_8-알케닐, 특히 비닐, 알릴, 부테닐, C_3-C_7-사이클로알킬, 특히 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, C_3-C_7-사이클로알킬-C_1-C_4-알킬, 특히 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸; 할로겐, 특히 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 하이드록실, C_1-C_4-알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시 및 C_1-C_4-알킬, 특히 메틸로 구성된 그룹중에서 선택된 래디칼에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, 페닐-C_1-C_4-알킬, 특히 페닐메틸을 나타내는 하기 일반식 (I)의 화합물 및 그의 광학 이성체 및 라세메이트가 바람직하다:



(I)

[0014]

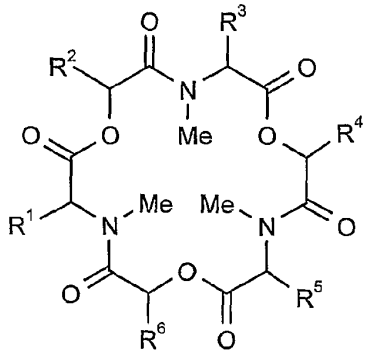
[0015] R^1, R^3 및 R^5가 서로 독립적으로 C_1-C_8-알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 헥실, 이소헥실, sec-헥실, 헵틸, 이소헵틸, sec-헵틸, 옥틸, 이소옥틸, sec-옥틸, 하이드록시-C_1-C_6-알킬, 특히 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, C_1-C_4-알카노일옥시-C_1-C_6-알킬, 특히 아세톡시메틸, 1-아세톡시에틸, C_1-C_4-알콕시-C_1-C_6-알킬, 특히 메톡시메틸, 1-메톡시에틸, 아릴-C_1-C_4-알킬옥시-C_1-C_6-알킬, 특히 벤질옥시메틸, 1-벤질옥시에틸, C_1-C_4-알콕시카보닐아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 t-부톡시카보닐아미노프로필, t-부톡시카보닐아미노부틸, C_2-C_8-알케닐, 특히 비닐, 알릴, C_3-C_7-사이클로알킬, 특히 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, C_3-C_7-사이클로알킬-C_1-C_4-알킬, 특히 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸; 동일하거나 상이한 하나 이상의 상기 언급된 래디칼에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐-C_1-C_4-알킬, 특히 페닐메틸을 나타내고,

[0016] R^2, R^4 및 R^6은 서로 독립적으로 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_8-알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 헥실, 이소헥실, sec-헥실, 헵틸, 이소헵틸, sec-헵틸, t-헵틸, 옥틸, 이소옥틸, sec-옥틸, 하이드록시-C_1-C_6-알킬, 특히 하이드록시메틸, 아릴-C_1-C_4-알킬옥시-C_1-C_6-알킬, 특히 벤질옥시메틸, 1-벤질옥시에틸, 카복시-C_1-C_6-알킬, 특히 카복시메틸, 카복시에틸, C_1-C_4-알콕시카보닐-C_1-C_6-알킬, 특히 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐에틸, C_1-C_4-아릴알콕시카보닐-C_1-C_6-알킬, 특히 벤질옥시카보닐메틸, C_1-C_4-알킬아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 메틸아미노프로필, 메틸아미노부틸, C_1-C_4-디알킬아미노-C_1-C_6-알킬, 특히 디메틸아미노프로필, 디메틸아미노부틸, C_2-C_8-알케닐, 특히 비닐, 알릴, 부테닐, C_3-C_7-사이클로알킬, 특히 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, C_3-C_7-사이클로알킬-C_1-C_4-알킬, 특히 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헵틸메틸; 동일하거나 상이한 하나 이상의 상기 언급된 래디칼에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐, 페닐-C_1-C_4-알킬, 특히 페닐메틸을 나타내는 일반식 (I)의 화합물 및 그의 광학 이성체 및 라세메이트가 특히 바람직하다.

[0017] R^1, R^3 및 R^5가 서로 독립적으로 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_8-알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 헥실, 이소헥실, sec-헥실, 헵틸, 이소헵틸, sec-헵틸, 옥틸, 이소옥틸, sec-옥틸, C_2-C_8-알케닐, 특히 알릴, C_3-C_7-사이클로알킬-C_1-C_4-알킬, 특히 사이클로헥실메틸, 페닐-C_1-C_4-알킬, 특히 페닐메틸을 나타내고,

[0018] R^2, R^4 및 R^6은 서로 독립적으로 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_8-알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 헥실, 이소헥실, sec-헥실, 헵틸, 이소헵틸, sec-헵틸, 옥틸, 이소옥틸, sec-옥틸, C_2-C_8-알케닐, 특히 비닐, 알릴, C_3-C_7-사이클로알킬-C_1-C_4-알킬, 특히 사이클로헥실메틸; 동일하거나 상이한 하나 이상의 상기 언급된 래디칼에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐-C_1-C_4-알킬, 특히 페닐메틸을 나타내는 일반식 (I)의 화합물 및 그의 광학 이성체 및 라세메이트가 매우 특히 바람직하다.

[0019] 구체적으로, 래디칼 R^1 내지 R^6이 하기 정의되는 바와 같은 하기 일반식 (I)의 화합물이 언급될 수 있다:



(I)

[0020]

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
-CHMeCH$_2$Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Cyclohexyl
-CHMeCH$_2$Me	-CH$_2$-Phe	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-CH$_2$-Phe	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-CH$_2$-Phe

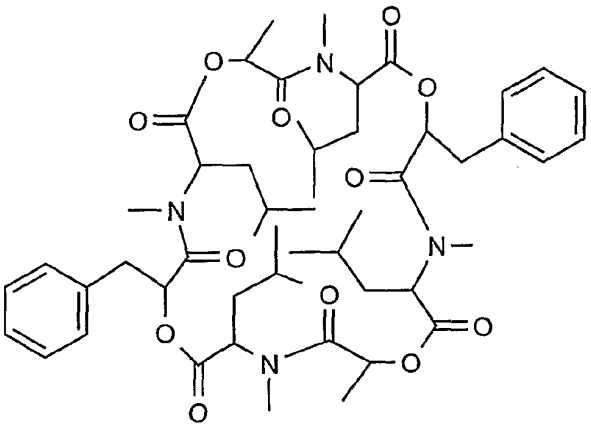
[0021]

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6
-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_3$-Me
-CHMe$_2$	-CH$_2$-Phe	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CH$_2$-Phe	-CHMe$_2$	-CH$_2$-Phe	-CHMe$_2$	-CHMeCH$_2$Me	-CHMe$_2$
-CH$_2$CHMe$_2$	-CH$_2$-Phe	-CH$_2$CHMe$_2$	-Me	-CH$_2$CHMe$_2$	-CH$_2$-Phe
-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CHMe$_2$	-Me	-CHMe$_2$	-Me	-CHMe$_2$	-Me
-CH$_2$-Me	-Me	-CH$_2$-Me	-Me	-CH$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me
-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me	-(CH$_2$)-CH=CH$_2$	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-CH$_2$-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_2$-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-(CH$_2$)$_3$-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CH$_2$Me	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CH$_2$CHMe$_2$	-Cyclohexyl	-CH$_2$CHMe$_2$	-Me	-CH$_2$CHMe$_2$	-Cyclohexyl
-CH$_2$CHMe$_2$	-Cyclohexyl	-CH$_2$CHMe$_2$	-Me	-CH$_2$CHMe$_2$	-Me
-CHMeCH$_2$Me	-CHMe$_2$	-CHMeCH$_2$Me	-CHMe$_2$	-CHMeCH$_2$Me	-Me
-CH$_2$-Phe	-Me	-CH$_2$-Phe	-Me	-CH$_2$-Phe	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe	-Me	-CHMe$_2$	-Me
-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-Me
-CH$_2$-Me	-CHMe$_2$	-CH$_2$Me	-Me	-CH$_2$-Me	-Me
-CH$_2$-Me	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CHMe$_2$	-CH$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_2$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_2$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_2$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_2$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me
-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_3$-Me	-CHMe$_2$	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me
-CH$_2$-CH=CH$_2$	-CHMe$_2$	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me
-CH$_2$-CH=CH$_2$	-CHMe$_2$	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-CHMe$_2$	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-CH$_2$-Me	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH$_2$Me	-Me	-(CH$_2$)$_3$-Me	-Me

[0022]

[0023] Me = 메틸; Phe = 페닐; cyclohexyl = 사이클로헥실.

[0024] 다른 뎁시펩티드로는 EP-OS 382 173호로부터 공지된 하기 구조식 (IIa)의 PF 1022 화합물이 언급될 수 있다:

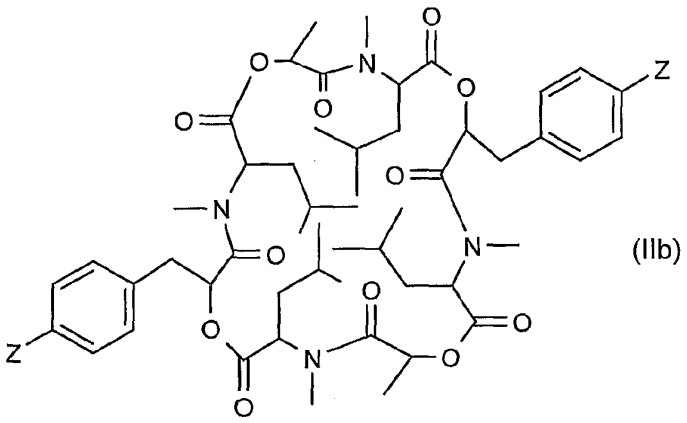


(IIa)

[0025]

[0026] 추가의 뎁시펩티드로 PCT 출원 WO 93/19053호로부터 공지된 화합물이 언급될 수 있다.

[0027] WO 93/19053호에 기재된 하기 일반식 (IIb)의 화합물이 특히 언급될 수 있다:



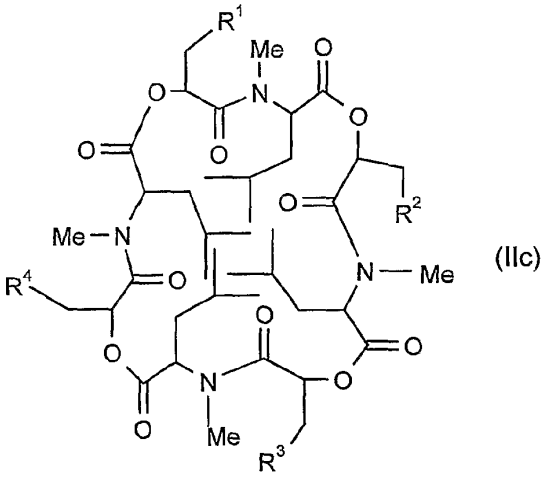
(IIb)

[0028]

[0029] 상기 식에서,

[0030] Z는 N-모르폴리닐, 아미노, 모노- 또는 디메틸아미노를 나타낸다.

[0031] 또한, 하기 일반식 (IIc)의 화합물이 언급될 수도 있다:



(IIc)

[0032]

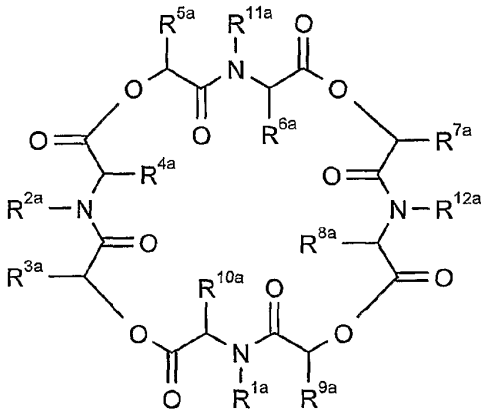
[0033] 상기 식에서,

[0034] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 서로 독립적으로 수소, C_1-C_{10}-알킬, 또는 하이드록실, C_1-C_{10}-알콕시 또는 할로겐에 의해 임

의로 치환된 아릴, 특히 페닐을 나타낸다.

[0035] 일반식 (I)의 화합물은 공지되었으며, EP-A-382 173호, DE-A 4 317 432호, DE-A 4 317 457호, DE-A 4 317 458호, EP-A-634 408호, EP-A-718 293호, EP-A-872 481호, EP-A-685 469호, EP-A-626 375호, EP-A-664 297호, EP-A-669 343호, EP-A-787 141호, EP-A-865 498호, EP-A-903 347호에 기술된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0036] 24개의 환 원자를 갖는 사이클릭 뎁시펩티드는 또한 하기 일반식 (IId)의 화합물 및 그의 광학 이성체 및 라세메이트를 포함한다:



(IId)

[0037]

[0038] 상기 식에서,

[0039] R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} 및 R^{12a}는 서로 독립적으로 C_1-C_8-알킬, C_1-C_8-할로게노알킬, C_3-C_6-사이클로알킬, 아르알킬 또는 아릴을 나타내고,

[0040] R^{3a}, R^{5a}, R^{7a} 및 R^{9a}는 서로 독립적으로 수소를 나타내거나, 하이드록실, C_1-C_4-알콕시, 카복실, (-COH), 카복사미드, (-O-C-NH$_2$), 이미다졸릴, 인돌릴, 구아니디노, -SH 또는 C_1-C_4-알킬티오에 의해 임의로 치환될 수 있는 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_8-알킬을 나타내거나, 각각 할로겐, 하이드록실, C_1-C_4-알킬 또는 C_1-C_4-알콕시에 의해 치환될 수 있는 아릴 또는 아릴알킬을 나타내며,

[0041] R^{4a}, R^{6a}, R^{8a} 및 R^{10a}는 서로 독립적으로 수소를 나타내거나, 각각 하이드록실, C_1-C_4-알콕시, 카복실, 카복사미드, 이미다졸릴, 인돌릴, 구아니디노, SH 또는 C_1-C_4-알킬티오에 의해 임의로 치환될 수 있는 직쇄 C_1-C_5-알킬, C_2-C_6-알케닐 또는 C_3-C_7-사이클로알킬을 나타내거나, 각각 할로겐, 하이드록실, C_1-C_4-알킬 또는 C_1-C_4-알콕시에 의해 치환될 수 있는 아릴 또는 아릴알킬을 나타낸다.

[0042] R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} 및 R^{12a}가 서로 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-, s-, t-부틸, 또는 할로겐, C_1-C_4-알킬, OH, C_1-C_4-알콕시에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내거나, 각각 상기 페닐에 대해 언급된 래디칼에 의해 임의로 치환될 수 있는 벤질 또는 페닐에틸을 나타내고,

[0043] R^{3a} 내지 R^{10a}는 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IId)의 화합물이 바람직하다.

[0044] R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} 및 R^{12a}가 서로 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 또는 n-, s-, t-부틸을 나타내고,

[0045] R^{3a}, R^{5a}, R^{7a} 및 R^{9a}는 수소; C_1-C_4-알콕시, 특히 메톡시, 에톡시, 이미다졸릴, 인돌릴 또는 C_1-C_4-알킬티오, 특히 메틸티오 또는 에틸티오에 의해 임의로 치환될 수 있는 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_8-알킬, 특히 메틸, 에틸, 프로필, i-프로필, n-, s-, t-부틸을 나타내거나, 각각 할로겐, 특히 염소에 의해 치환될 수 있는 페닐, 벤질 또는 펜에틸을 나타내며,

[0046] R^{4a}, R^{6a}, R^{8a} 및 R^{10a}는 서로 독립적으로 수소; 각각 메톡시, 에톡시, 이미다졸릴, 인돌릴, 메틸티오 또는 에틸티오에 의해 치환될 수 있는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 비닐, 사이클로헥실을 나타내거나, 이소프로필 또는 s-부틸을 나타내거나, 각 경우에 할로겐에 의해 임의로 치환된 페닐, 벤질 또는 페닐에틸을 나타내는 일반식 (IId)의 화합물이 특히 바람직하다.

[0047] 일반식 (IId)의 화합물도 또한 마찬가지로 EP-A-382 173호, DE-A 4 317 432호, DE-A 4 317 457호, DE-A 4 317 458호, EP-A-634 408호, EP-A-718 293호, EP-A-872 481호, EP-A-685 469호, EP-A-626 375호, EP-A-664 297호, EP-A-669 343호, EP-A-787 141호, EP-A-865 498호, EP-A-903 347호에 기술된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0048] 본 발명에 따른 매우 특히 바람직한 뎁시펩티드는 PF 1022 A(참조: 일반식 (IIa) 및 에모뎁시드(PF 1022-221, 래디칼 Z가 모두 모르폴리닐 래디칼을 나타내는 일반식 (IIb)의 화합물)이다. INN 에모뎁시드는 사이클로[(R)-락토일-N-메틸-L-로이실-(R)-3-(p-모르폴리노페닐)락토일-N-메틸-L-로이실-(R)-락토일-N-메틸-L-로이실-(R)-3-(p-모르폴리노페닐)락토일-N-메틸-L-로이실로 명명되는 화합물을 나타낸다.

[0049] 활성 화합물은 그의 구조에 따라, 입체이성체 또는 입체이성체 혼합물, 예를 들어 에난티오머 또는 라세메이트로 존재할 수 있다. 입체이성체 혼합물 및 순수한 입체이성체 둘 다 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0050] 경우에 따라, 활성 화합물과 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기의 염 및 활성 화합물의 용매화물, 특히 수화물 또는 이들의 염도 사용될 수 있다.

[0051] 본 발명에 따라 활성 화합물은 인간, 축산 및 동물 사육에 있어서 생산성 동물, 육종 동물, 동물원 동물, 연구소 동물, 실험용 동물 및 애완 동물에 출현하는 병원성 체내기생충을 구제하는데 적합하다. 본 발명의 화합물은 내성 종 및 정상적 감수성 종에 대하여 및 해충 발달의 전체 또는 일부 단계에 대하여 효과적이다. 병원성 체내기생충을 구제하면, 질병, 사망 및 산출량 감소(예를 들어 고기, 우유, 양모, 가죽, 알 등의 생산에 있어서)가 줄어들게 되므로, 본 발명의 활성 화합물을 사용함으로써, 동물을 더욱 경제적이고 간편하게 사육할 수 있다. 일반적으로, 병원성 체내기생충은 촌충류(Cestodes), 흡충류 (Trematodes), 선충류(Nematodes), 구두충류(Acanthocephala)를 포함한다. 뎁시펩티드는 선충에 의한 감염을 구제하는데 사용하는 것이 바람직하다. 개별적으로 다음과 같은 체내기생충이 언급될 수 있다:

[0052] 에노플리다(*Enoplida*)목, 예를 들어 트리쿠리스 종(*Trichuris spp.*), 카필라리아 종(*Capillaria spp.*), 트리클로모소이데스 종(*Trichlomosoides spp.*), 트리키넬라 종(*Trichinella spp.*).

[0053] 랍디티아(*Rhabditia*)목, 예를 들어 마이크로네마 종(*Micronema spp.*), 스트론길로이데스 종(*Strongyloides spp.*).

[0054] 스트론길리다(*Strongylida*)목, 예를 들어 스트로닐루스 종(*Stronylus spp.*), 트리오돈토포루스 종(*Triodontophorus spp.*), 오에소파고돈투스 종 (*Oesophagodontus spp.*), 트리코네마 종(*Trichonema spp.*), 기알로세팔루스 종 (*Gyalocephalus spp.*), 실린드로파린크스 종(*Cylindropharynx spp.*), 포테리오스토뭄 종(*Poteriostomum spp.*), 사이클로코세르쿠스 종(*Cyclococercus spp.*), 실리코스테파누스 종(*Cylicostephanus spp.*), 오에소파고스토뭄 종(*Oesophagostomum spp.*), 차베르티아 종(*Chabertia spp.*), 스테파누루스 종(*Stephanurus spp.*), 안실로스토마 종(*Ancylostoma spp.*), 운시나리아 종(*Uncinaria spp.*), 부노스토뭄 종(*Bunostomum spp.*), 글로보세팔루스 종(*Globocephalus spp.*), 신가무스 종 (*Syngamus spp.*), 시아토스토마 종(*Cyathostoma spp.*), 메타스트론길루스 종 (*Metastrongylus spp.*), 딕티오카울루스 종(*Dictyocaulus spp.*), 무엘레리우스 종(*Muellerius spp.*), 프로토스트론길루스 종(*Protostrongylus spp.*), 네오스트론길루스 종(*Neostrongylus spp.*), 시스토카울루스 종(*Cystocaulus spp.*), 뉴모스트론길루스 종(*Pneumostrongylus spp.*), 스피코카울루스 종(*Spicocaulus spp.*), 엘라포스트론길루스 종(*Elaphostongylus spp.*), 파렐라포스트론길루스 종 (*Parelaphostrongylus spp.*), 크레노소마 종(*Crenosoma spp.*), 파라크레노소마 종 (*Paracrenosoma spp.*), 안지오스트론길루스 종(*Angiostrongylus spp.*), 아엘루로스트론길루스 종(*Aelurostrongylus spp.*), 필라로이데스 종(*Filaroides spp.*), 파라필라로이데스 종(*Parafilaroides spp.*), 트리코스트론길루스 종(*Trichostrongylus spp.*), 헤몬쿠스 종(*Haemonchus spp.*), 오스테르타기아 종(*Ostertagia spp.*), 마르샬라기아 종(*Marshallagia spp.*), 쿠페리아 종(*Cooperia spp.*), 네마토디루스 종 (*Nematodirus spp.*), 히오스트론길루스 종(*Hyostrongylus spp.*), 오벨리스코이데스 종(*Obeliscoides spp.*), 아미도스토뭄 종(*Amidostomum spp.*), 올룰라누스 종 (*Ollulanus spp.*).

[0055] 옥시우리다(*Oxyurida*)목, 예를 들어 옥시우리스 종(*Oxyuris spp.*), 엔테로비우스 종(*Enterobius spp.*), 파살루루스 종(*Passalurus spp.*), 시파시아 종 (*Syphacia spp.*), 아스피큘루리스 종(*Aspiculuris spp.*), 헤테라키스

종(*Heterakis spp.*).

[0056] 아스카리디아(*Ascaridia*)목, 예를 들어 아스카리스 종(*Ascaris spp.*), 톡사스카리스 종(*Toxascaris spp.*), 톡소카라 종(*Toxocara spp.*), 파라스카리스 종(*Parascaris spp.*), 아니사키스 종(*Anisakis spp.*), 아스카리디아 종(*Ascaridia spp.*), 바일리사스카리스 종(*Baylisascaris spp.*).

[0057] 스피루리다(*Spirurida*)목, 예를 들어 나토스토마 종(*Gnathostoma spp.*), 피살로프테라 종(*Physaloptera spp.*), 텔라지아 종(*Thelazia spp.*), 곤길로네마 종(*Gongylonema spp.*), 하브로네마 종(*Habronema spp.*), 파라브로네마 종 (*Parabronema spp.*), 드라쉬아 종(*Draschia spp.*), 드라쿤쿨루스 종(*Dracunculus spp.*).

[0058] 필라리이다(*Filariida*)목, 예를 들어 스테파노필라리아 종(*Stephanofilaria* spp.), 파라필라리아 종(*Parafilaria spp.*), 세타리아 종(*Setaria spp.*), 로아 종 (*Loa spp.*), 디로필라리아 종(*Dirofilaria spp.*), 리토모소이데스 종(*Litomosoides spp.*), 브루기아 종(*Brugia spp.*), 우케레리아 종(*Wuchereria spp.*), 온코세르카 종(*Onchocerca spp.*).

[0059] 기간토린키다(*Gigantorhynchida*)목, 예를 들어 필리콜리스 종(*Filicollis* spp.), 모닐리포르미스 종(*Moniliformis spp.*), 마크라칸토린쿠스 종 (*Macracanthorhynchus spp.*), 프로스테노르키스 종(*Prosthenorchis spp.*).

[0060] 본 발명에 따라, 랍디티아(*Rhabditia*)목, 예를 들어 스트론길로이데스 종(*Strongyloides spp.*) 및 스트론길리다(*Strongylida*)목, 예를 들어 안실로스토마 종(*Ancylostoma spp.*)으로부터의 기생충에 의한 감염 및 또한 아스카리디아(*Ascaridia*)목과 관련하여 상기 언급된 기생충에 의한 감염에 활성 화합물을 사용하는 것이 바람직하다. 활성 화합물을 톡소카라 종(*Toxocara spp.*), 예를 들어 톡소카라 카니스(*Toxocara canis*)에 대해 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0061] 생산성 가축 및 육종 동물에는 예를 들어, 소, 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 물소, 당나귀, 토끼, 사슴 및 순록과 같은 포유 동물, 예를 들어 밍크, 친칠라 및 너구리와 같은 모피 동물이 포함된다.

[0062] 연구소 동물 및 실험용 동물에는 마우스, 랫트, 기니아 피그, 골든 햄스터, 개 및 고양이가 포함된다.

[0063] 애완동물에는 개 및 고양이가 포함된다.

[0064] 활성 화합물은 예방 및 치료 둘 다를 위해 사용될 수 있다. 활성 화합물을 개에 사용하는 것이 매우 특히 바람직하다.

[0065] 본 발명에 따라 사용되는 경우, 뎁시펩티드는 어미 및 자손 둘 다에 내약성이 우수한 것으로 입증되었다.

[0066] 수직 감염은 어미로부터 자손으로 전이되는 것을 의미하며, 이때 전이는 특히 모체에서 태아로, 및/또는 수유에 의해 갈락토젠적으로(galactogenically) 일어난다. 어미 감염 예방이 특히 중요하다.

[0067] "태아 및 갈락토젠 감염 예방"은 감염의 완전 예방을 의미할 뿐만 아니라, 단지 감염 위험이 감소되고/되거나 감염이 약화되는 불완전한 예방도 의미한다. 효능이 적어도 90%인 것이 구상된다.

[0068] 활성 화합물은 직접 또는 적당한 제제 형태로 사용되며, 투여는 바람직하게는 어미에 대해 장내로, 비경구적으로 또는 피내로(경피적으로) 수행된다.

[0069] 활성 화합물은 장내로, 예를 들어 산제, 좌제, 정제, 캅셀제, 페이스트, 물약, 입제, 드렌치제(drenches), 거환제, 약물을 섞은 사료 또는 음료수의 형태로 경구적으로 수행된다. 이들은 피내로, 예를 들어 침지, 분무, 목욕, 세척, 도포(pouring-on) 및 스포팅(spotting-on) 및 가루 뿌리기의 형태로 수행된다. 이들은 비경구적으로, 예를 들어 주사제 (근육내, 피하, 정맥내, 복강내)의 형태로 또는 이식에 의해 사용된다.

[0070] 적합한 제제들은 다음과 같다:

[0071] 주사 용액, 경구 용액, 희석후 경구 투여하기 위한 농축물, 피부상에 또는 체강내에 사용하기 위한 용액, 도포제제 및 젤과 같은 용액제;

[0072] 경구 또는 경피 투여용 및 주사용 유제 및 현탁제;

[0073] 반-고형 제제;

[0074] 활성 화합물이 연고 기제 또는 수중유형 또는 유중수형 유제 기제내로 가공된 제제;

[0075] 산제, 프리믹스(premix) 또는 농축물, 입제, 펠렛, 정제, 거환제 또는 캅셀제와 같은 고형 제제;

[0076] 에어로졸 및 흡입제 및 활성 화합물을 함유하는 성형품.

[0077] 주사 용액은 정맥내, 근육내 및 피하로 투여된다.

[0078] 주사 용액은 활성 화합물을 적당한 용매에 용해시키고, 경우에 따라 가용화제, 산, 염기, 완충염, 항산화제 및 방부제와 같은 첨가제를 가하여 제조된다. 용액을 멸균 여과하여 분취량으로 담는다.

[0079] 용매로는 물, 알콜, 예를 들어 에탄올, 부탄올, 벤질 알콜, 글리세롤, 탄화수소, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, N-메틸-피롤리돈, 및 이들의 혼합물과 같은 생리학적으로 허용되는 용매들이 언급될 수 있다.

[0080] 경우에 따라, 활성 화합물을 또한 주사에 적당한 생리학적으로 허용되는 식물성 오일 또는 합성 오일에 용해시킬 수도 있다.

[0081] 가용화제로는 주 용매내에서의 활성 화합물의 용해를 증진시키거나 이의 침전을 방지하는 용매들이 언급될 수 있다. 이들의 예로는 폴리비닐피롤리돈, 폴리옥시에톡실화 피마자유 및 폴리옥시에톡실화 소르비탄 에스테르가 있다.

[0082] 방부제로는 벤질 알콜, 트리클로로부탄올, p-하이드록시벤조산 에스테르 및 n-부탄올이 있다.

[0083] 경구 용액은 직접 투여된다. 농축물은 미리 사용 농도까지 희석한 후 경구적으로 사용된다. 경구 용액 및 농축물은 주사 용액의 경우에서 상기에 기술한 바와 같이 제조하며, 멸균 조건하에서의 처리는 생략할 수도 있다.

[0084] 피부상에 사용하기 위한 용액은 소적으로 사용하거나, 칠하거나, 문질러 바르거나, 뿌리거나, 분무하거나, 침지(담그기, 목욕 또는 세척) 적용된다. 이 용액들은 주사 용액의 경우에서 상기에 기술한 바와 같이 제조한다.

[0085] 제조중에 농조화제를 가하는 것이 유리할 수 있다.

[0086] 농조화제로는 벤토나이트, 콜로이드성 규산, 알루미늄 모노스테아레이트와 같은 무기 농조화제, 셀룰로오즈 유도체, 폴리비닐 알콜 및 이들의 공중합체, 아크릴레이트 및 메타크릴레이트와 같은 유기 농조화제가 있다.

[0087] 젤은 피부에 도포하거나 칠하거나 체강내로 도입시킨다. 젤은 주사 용액의 경우에서 기술한 바와 같이 제조된 용액을, 연고와 같은 점도를 갖는 투명한 물질이 생성되도록 하는 충분한 양의 농조화제로 처리하여 제조된다. 농조화제로서 상기에 명시된 농조화제들이 사용된다.

[0088] 도포 제제는 피부의 한정된 영역위에 붓거나 뿌려지고, 거기에서 활성 화합물이 피부에 침투하여 전신적으로 작용하거나, 신체 표면으로 분산된다.

[0089] 도포 제제는 활성 화합물을 피부에 허용되는 적당한 용매 또는 용매 혼합물에 용해, 현탁 또는 유화시켜 제조한다. 경우에 따라, 착색제, 흡수 촉진 물질, 항산화제, 광안정제 및 접착제와 같은 추가의 보조제들도 첨가한다.

[0090] 용매로는 물, 알칸올, 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리세롤, 벤질 알콜, 페닐에탄올 및 페녹시에탄올과 같은 방향족 알콜, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 및 벤질 벤조에이트와 같은 에스테르, 디프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르 및 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르와 같은 알킬렌 글리콜 알킬 에테르 등의 에테르, 아세톤 및 메틸 에틸 케톤과 같은 케톤, 방향족 및/또는 지방족 탄화수소, 식물성 오일 또는 합성 오일, DMF, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 및 2,2-디메틸-4-옥시메틸렌-1,3-디옥솔란이 언급될 수 있다.

[0091] 착색제는 동물 사용에 승인된 것이며 용해 또는 현탁될 수 있는 모든 착색제들이다.

[0092] 흡수 촉진 물질의 예로는 DMSO, 바르는 오일류, 예를 들어 이소프로필 미리스테이트 및 디프로필렌 글리콜 펠라르고네이트, 실리콘 오일, 지방산 에스테르, 트리글리세리드 및 지방 알콜이 있다.

[0093] 항산화제는 설파이트 또는 포타슘 메타비설파이트와 같은 메타비설파이트, 아스코르브산, 부틸하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔 및 토코페롤이다.

[0094] 광안정제의 일례는 벤조페논계 물질 또는 노반티솔산이다.

[0095] 접착제의 예는 셀룰로오즈 유도체, 전분 유도체, 폴리아크릴레이트, 및 알기네이트 및 젤라틴과 같은 천연 중합체이다.

[0096] 유제를 경구적으로, 경피적으로 또는 주사의 형태로 사용할 수 있다.

[0097] 유제는 유중수형이거나 수중유형이다.

[0098] 이들은 활성 화합물을 소수성 또는 친수성 상중의 어느 하나에 용해시키고, 이 상을 적당한 유화제 및, 경우에 따라, 착색제, 흡수 촉진 물질, 방부제, 항산화제, 광안정제 및 점성-증가 물질과 같은 또 다른 보조제를 사용하여 다른 상의 용매와 함께 균질화시킴으로써 제조된다.

[0099] 소수성 상(오일)의 예로는, 파라핀 오일, 실리콘 오일, 천연 식물성 오일, 예를 들어 참깨씨유, 아몬드유 및 피마자유, 합성 트리글리세리드, 예를 들어 카프릴/카프르산 디글리세리드, 쇄 길이 C_{8-12}의 식물성 지방산 또는 다른 특별히 선택된 천연 지방산과의 트리글리세리드 혼합물, 경우에 따라 하이드록실 그룹을 함유하는 포화 및 불포화 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 및 C_8/C_{10}-지방산의 모노-및 디글리세리드; 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 스테아레이트, 디-n-부티릴 아디페이트, 헥실 라우레이트 및 디프로필렌 글리콜 펠라르고네이트, 쇄 길이 C_{16}-C_{18} 의 포화 지방 알콜과 중간 쇄 길이의 측쇄 지방산 에스테르, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 쇄 길이 C_{12}-C_{18}의 포화 지방 알콜의 카프릴/카프르산 에스테르, 이소프로필 스테아레이트, 올레일 올레에이트, 데실 올레에이트, 에틸 올레에이트, 에틸 락테이트, 인공 오리 꼬리선 지방과 같은 왁스성 지방 에스테르, 디부틸 프탈레이트, 디이소프로필 아디페이트, 후자 관련 에스테르 혼합물 등; 이소트리데실 알콜, 2-옥틸도데칸올, 세틸스테아릴 알콜 및 올레일 알콜과 같은 지방 알콜; 올레산 및 이의 혼합물과 같은 지방산이 언급될 수 있다.

[0100] 친수성 상으로는 물, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 소르비톨과 같은 알콜 및 이들의 혼합물이 언급될 수 있다.

[0101] 유화제로는 비이온성 계면 활성제, 예를 들어 폴리옥시에톡실화 피마자유, 폴리옥시에톡실화 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸 스테아레이트 및 알킬페놀 폴리글리콜 에테르; 양쪽성 계면활성제, 예를 들어 디-Na-N-라우릴-β-이미노디프로피오네이트 또는 레시틴; 음이온성 계면활성제, 예를 들어 Na 라우릴 설페이트, 지방 알콜 에테르 설페이트, 모노/디알킬 폴리글리콜 에테르 오르토인산 에스테르 모노에탄올아민 염; 양쪽성 계면활성제, 예를 들어 세틸트리메틸암모늄 클로라이드가 언급될 수 있다.

[0102] 또 다른 보조제로는 카복시메틸 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈 및 그외의 다른 셀룰로오즈 및 전분 유도체, 폴리아크릴레이트, 알기네이트, 젤라틴, 아라비아 고무, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 메틸 비닐 에테르와 말레산 무수물의 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 콜로이드성 규산, 또는 이들 언급된 물질들의 혼합물과 같은 점성을 증가시키고 유제를 안정화시키는 물질들이 언급될 수 있다.

[0103] 현탁제는 경구적으로, 경피적으로 또는 주사의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 활성 물질을 경우에 따라 습윤제, 착색제, 흡수 촉진 물질, 방부제, 항산화제 및 광안정제와 같은 추가의 보조제를 첨가하여 현탁 액체중에 현탁시켜 제조된다.

[0104] 현탁 액체로는 모든 균질 용매 및 용매 혼합물이 언급될 수 있다.

[0105] 습윤제(분산매)로는 상기에 명시된 계면활성제가 언급될 수 있다.

[0106] 또 다른 보조 물질로 상기에 명시된 것들이 언급될 수 있다.

[0107] 반고형 제제는 경구적으로 또는 경피적으로 투여될 수 있다. 이들은 단지 이들이 더 높은 점도를 가지고 있다는 면에서 상술된 현탁제 및 유제와 상이하다.

[0108] 고형 제제를 제조하기 위해서는, 활성 화합물을 경우에 따라 보조 물질을 첨가하여 적당한 부형제와 혼합하고 이 혼합물을 목적 형태로 제형화한다.

[0109] 부형제로는 모든 생리학적으로 허용되는 고체 불활성 물질들이 언급될 수 있다. 이 목적으로 무기 또는 유기 물질이 사용될 수 있다. 무기 물질의 예로는 염화나트륨, 탄산칼슘과 같은 탄산염 및 중탄산염, 산화알루미늄, 규산, 점토질 토양, 침전 또는 콜로이드성 실리카 및 인산염이 있다.

[0110] 유기 물질의 예로는 당, 셀룰로오즈, 분유, 동물 사료, 곡분 및 조곡분과 같은 식료품 및 동물 사료, 및 전분이 있다.

[0111] 보조 물질은 상기에 이미 명시한 방부제, 항산화제 및 착색제이다.

[0112] 또 다른 적합한 보조 물질은, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석 및 벤토나이트와 같은 윤활제 및 활주제, 전분 또는 가교결합된 폴리비닐피롤리돈과 같은 붕해-촉진 물질, 전분, 젤라틴 또는 선형 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제, 및 또한 미세결정성 셀룰로오즈와 같은 무수 결합제이다.

[0113] 바람직한 투여 형태는 예를 들어 적합한 정제에 의한 경구, 예를 들어 적합한 스포팅 제제에 의한 경피 투여이다.

[0114] 본 발명에 따른 조성물은 또한 상승제 또는 추가의 활성 화합물, 예를 들어 병원성 체내기생충에 대하여 작용하는 활성 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 활성 화합물의 예로는, L-2,3,5,6-테트라하이드로-6-페닐이미다조티아졸, 벤즈이미다졸카바메이트, 예컨대 페반텔, 피란텔, 엡시프란텔 또는 마크로사이클릭 락톤, 예를 들어 아버멕틴, 이버멕틴 또는 셀라멕틴이 있다. 배합 파트너로서 특히 에모덴시드와 함께 프라지콴텔을 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0115] 프라지콴텔은 체내기생충에 활성적인 화합물로서 오래전부터 공지되었다(참조예: US 4 001 411호). 뎁시펩티드와 프라지콴텔 또는 엡시프란텔의 배합에 대한 유리한 측면이 본 원에 참고로 포함되는 EP-A-662 326호에 기술되었다.

[0116] 뎁시펩티드와 피페라진의 배합물이 본 원에 참고로 포함되는 EP-A-1 189 615호에 개시되었다.

[0117] 경피적으로 투여될 수 있으며 체내기생충 구제용 뎁시펩티드를 포함하는 조성물이 현재 계류중인 파일 넘버 10358525.7의 독일 특허출원에 개시되었다.

[0118] 일반적으로, 즉석 사용 제제는 활성 화합물을 각 경우에 0.01 내지 25 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 20 중량%의 농도로 함유한다.

[0119] 사이클릭 뎁시펩티드는 일반적으로 0.1 내지 8 중량%, 바람직하게는 1 내지 6 중량%의 양으로 사용된다.

[0120] 프라지콴텔은 일반적으로 1 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 내지 15 중량%, 특히 바람직하게는 6 내지 14 중량%의 양으로 사용된다.

[0121] 조성물은 적당량의 성분들을 적절한 장치에서 혼합하여 제조된다. 바람직하게, 액체 성분을 혼합한 후, 고체 성분을 첨가하여 균질 용액을 제조한다.

[0122] 일반적으로, 효과적인 결과를 얻기 위하여 본 발명에 따른 혼합물의 양을 1 일 체중 1 kg당 약 0.1 내지 약 20 mg의 양으로 투여하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 체중 1 kg당 0.5 내지 10 mg의 활성 화합물이 바람직하다.

[0123] 하기 실시예가 본 발명을 제한하는 일없이 설명한다.

[0124] **생물학적 실시예**

[0125] 톡소카라 카니스(*Toxocara canis*)로 실험실적으로 감염시킨 18 마리의 암컷 비글견에 대해 조사를 수행하였다. 이들 동물중 6 마리는 비처리 대조군으로 제공하였다. 두개의 상이한 처리 계획안이 이용되었다. 처리군 1(T1)에서, 여섯마리의 암컷을 임신 42 일째 되는 날로부터 강아지가 태어나는 날 까지 각 경우 체중 1 kg당 에모덴시드 1 mg을 정제 제형으로 경구 섭취시켜 매일 처리하고, 처리군 2(T2)에서, 여섯마리의 암컷은 처리를 매일하는 것 대신 3 일에 한 번 하는 것만을 제외하고 상기와 동일하게 처리하였다. 강아지에 다음과 같은 세가지 표적양을 결정하여 처리 효능을 평가하였다: 내용물 및 근육조직을 포함하여 간, 폐, 신장 및 위장관 샘플에서 서식하는 체내 톡소카라 카니스 유충수(태어난 직후 강아지를 안락사 시킴), 배설물 g당 배출된 난의 수 및 장세척후 장내 톡소카라 카니스 단계의 수(태어난 지 35일째 되는 날 강아지를 안락사 시킴).

[0126] T1에서 에모덴시드의 효능(%)은 배설물 g당 배출된 난의 수를 표적양으로 한 경우 99.9%인 반면, 소화 기관에 기생하는 유충의 수를 표적양으로 한 경우에는 96.4%이었으며, 장내 회충 단계의 수를 표적양으로 한 경우에는 99.9%이었다. T2에서, 배설물 g당 배출된 난의 수를 표적양으로 한 경우 효능은 99.9%이었다. 처리 계획안 2에 따라, 소화 기관에 기생하는 유충의 수를 표적양으로 한 경우 에모덴시드의 효능(%)은 93.8%이었으며, 장내 회충 단계의 수를 표적양으로 한 경우에는 98.7%이었다. 두 처리 계획안에서, 개별 표적양에 있어서 에모덴시드의 효능(%)뿐 아니라 각 처리군에서 이들 표적양으로부터 구한 평균값(T1=98.7%; T2=97.5%)은 구충 효과를 가지는 물질에 대해 수의약품 국제 조화 회의(VICH)의 가이드라인 7이 요구하는 적어도 90%의 효능(%)을 현저히

초과하였다. 두 처리 계획안은 강아지에서 톡소카라 카니스에 의한 태아 감염을 현저히 감소시켰다.

[0127] 부적합 현상은 어미나 강아지 둘 모두에서 관찰되지 않았다.