

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Dezember 2009 (30.12.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/156071 A1

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**
A61K 31/155 (2006.01) *A61P 33/10* (2006.01)
A61K 38/15 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP2009/004304
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**
16. Juni 2009 (16.06.2009)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**
102008030764.5 28. Juni 2008 (28.06.2008) DE
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** HARDER, Achim [DE/DE]; Europa Ring 54, 51109 Köln (DE). NERGER, Dittmar [DE/CN]; 26th Floor, Citigroup Tower, Shanghai 200120 (CN). BACH, Thomas [IN/DE]; Reifarthstrasse 32, 42349 Wuppertal (DE). KANIKANTI, Venkata - Rangarao [IN/DE]; Quettinger Str. 24a, 51381 Leverkusen (DE). KUJANEK, Richard [DE/DE]; Scheuermühlenstrasse 10, 51147 Köln (DE).
- (74) **Anwalt:** BAYER ANIMAL HEALTH GMBH; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
 - vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)



WO 2009/156071 A1

(54) **Title:** COMBINATION OF AMIDINE DERIVATES WITH CYCLIC DEPSIPEPTIDES

(54) **Bezeichnung:** KOMBINATION VON AMIDIN-DERIVATEN MIT CYCLISCHEN DEPSIPEPTIDEN

(57) **Abstract:** The present invention relates to a combination of aminophenylamidine derivatives with cyclic depsipeptides, to products comprising said combination, and to the use of said agents in combinations for combating endoparasites in humans and animals.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft die Kombination von Aminophenylamidin-Derivaten mit cyclischen Depsipeptiden, Erzeugnisse enthaltend diese Kombination sowie die Verwendung dieser Wirkstoffe in Kombination zur Bekämpfung von Endoparasiten beim Mensch und bei Tieren.

Kombination von Amidin-Derivaten mit cyclischen Depsipeptiden

Die vorliegende Erfindung betrifft die Kombination von Aminophenylamidin-Derivaten mit cyclischen Depsipeptiden, Erzeugnisse enthaltend diese Kombination sowie die Verwendung dieser Wirkstoffe in Kombination zur Bekämpfung von Endoparasiten beim Menschen und bei Tieren.

Anthelmintisch wirksame Aminophenylamidine und verwandte Verbindungen sind seit langem bekannt, siehe z. B. DE OS 2 029 297, DE OS 2 029 298, DE OS 2 029 299 und DE OS 2 145 807. Ein wichtiger Vertreter dieser Klasse ist das Amidantel, das als ein potentes Anthelminthikum für Hunde bekannt ist (Wollweber H et al. Arzneimittelforschung/Drug Research 29 (1) 31-32; DE-OS-20 29 298). Die Anwendung beim Menschen gegen *Ancylostoma duodenale* ist beschrieben bei Rim H.J. et al. The Korean Journal of Parasitology 18 (1) 24-36.

Amidantel wird in vivo recht schnell zum entsprechenden freien Amin (Bay d 9216) deacyliert, das ebenfalls anthelmintisch wirksam ist (Thomlinson et al., European Journal of Pharmacology, 113 (1985) 255-262).

Tribendimidin, ein symmetrisches Diamidin-Derivat von Amindantel, ist seit etwa 20 Jahren bekannt und wird in China als Breitband-Anthelminthikum für die Anwendung beim Menschen entwickelt (siehe z. B: Ren, H. N. et al. Chin. J. Parasitol. Parasit. Dis. 5 (1987) 262-264; Keiser, J. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 51 (2007) 1096-1098). Die Bekämpfung von Endoparasiten bei Nutztieren ist Gegenstand unserer parallel anhängigen Patentanmeldung DE-Akz. 10 2007 061262.

Cyclische Depsipeptide und ihre endoparasitizide Wirkung sind bekannt: Enniatine und andere 18-gliedrige cyclische Depsipeptide (EP-A 644 883, EP-A 658 551, EP-A 669 343, WO 95/27498); 24-gliedrige cyclische Depsipeptide (EP-A 626 376, EP-A 626 375, EP 787 141, EP-A 903 347, EP-A 973 756, WO 98/55469, WO 99/47506, WO 00/14079, WO 98/37088, WO 99/67281), cyclische Depsipeptide mit 12 Ringatomen (EP-A 664 297). Cyclische Oktadepsipeptide wie PF1022 und Emodepsid und ihre Wirkung gegen Endoparasiten (z.B. gegen Darmnematoden und Gewebesnematoden) sind ebenfalls bereits bekannt, siehe z.B. EP-A 382 173, EP-A 634 408.

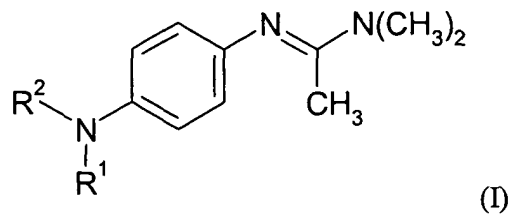
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind:

Erzeugnisse enthaltend anthelmintisch wirksame Aminophenylamidin-Derivate und cyclische Depsipeptide.

35

Anthelmintisch wirksame Aminophenylamidin-Derivate sind vorzugsweise Verbindungen der Formel (I),

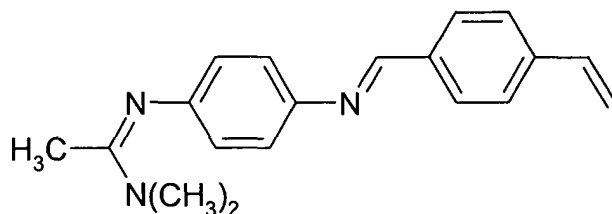
2



worin

R¹ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet und

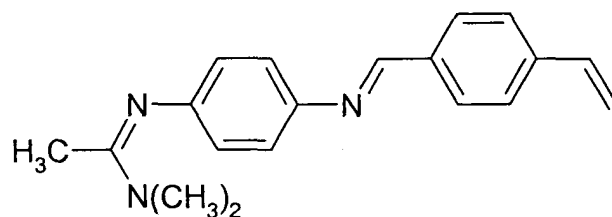
- 5 R² Wasserstoff, -COO(C₁₋₄-Alkyl), -CO(C₁₋₄-Alkyl), -COCH₂(C₁₋₄-Alkyl), -COCH₂OPhenyl oder -COHetaryl bedeutet, wobei Hetaryl für einen fünf- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroringatomen ausgewählt aus O, N und S steht, oder R¹ und R² gemeinsam für den Rest



10 stehen.

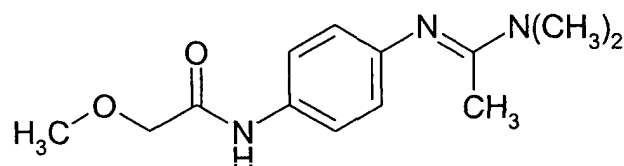
R¹ steht bevorzugt für Wasserstoff.

R² steht bevorzugt für Wasserstoff, -COCH₂(C₁₋₄-Alkoxy) oder zusammen mit R² für den Rest



15

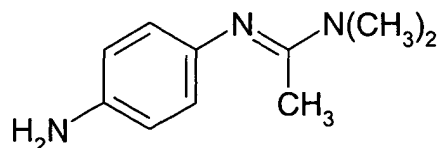
Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform ist das anthelmintisch wirksame Aminophenylamidin-Derivat die Verbindung Amidantel der Formel



20 Amidantel und seine Herstellung sind beschrieben in DE-OS 2 029 298.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das anthelmintisch wirksame Aminophenylamidin-Derivat die Verbindung Bay d 9216 der Formel

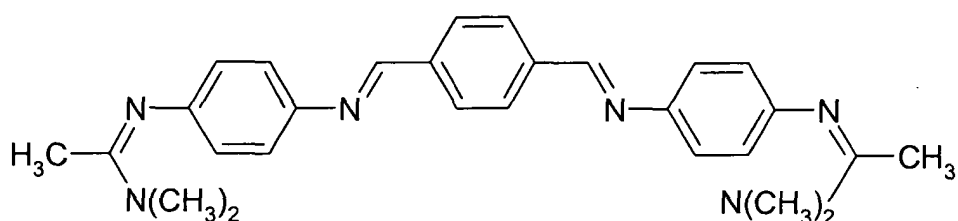
3



Die Herstellung von N-(4-Aminophenyl)-N,N'-dimethylacetamidin (Bay d 9216) als Vorstufe ist ebenfalls beschrieben in DE-OS 2 029 298.

5

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das anthelmintisch wirksame Aminophenylamidin-Derivat Tribendimidin der Formel



10

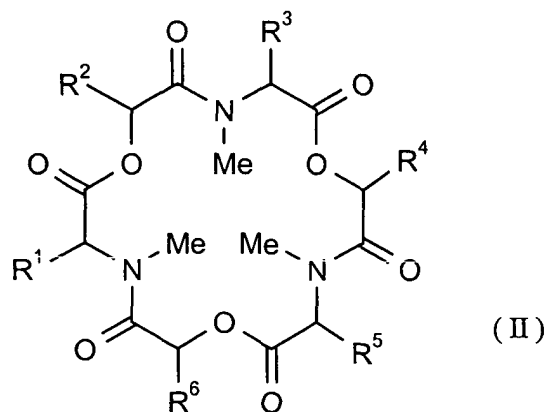
Tribendimidin und seine Synthese sind bekannt. Ein Herstellungsverfahren ist zum Beispiel beschrieben bei Yao RH, Chen YQ (1986) „Synthesis of Tribendimidine and its substituted analogues as new anthelmintic agents.“ Annual Report of Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine in 1986, S. 199-202.

15

Depsipeptide sind den Peptiden ähnlich und unterscheiden sich von diesen darin, dass ein oder mehrere α -Aminosäurebausteine durch α -Hydroxycarbonsäurebausteine ersetzt sind. Erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzt werden cyclische Depsipeptide mit 18 bis 24 Ringatomen, insbesondere mit 24 Ringatomen (Octadepsipeptide).

20

Zu den Depsipeptiden mit 18 Ringatomen zählen Verbindungen der allgemeinen Formel (II):



in welcher

R¹, R³ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl und Alkoxy, stehen,

10

R², R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxy-alkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy-carbonylalkyl, Arylalkoxy-carbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxy-carbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen, sowie deren optische Isomere und Racemate.

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II), in welcher

20

R¹, R³ und R⁵ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C₁-C₄-alkyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C₁-C₄-Arylalkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C₁-C₄-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, Guanido-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Guanidopropyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylamino-propyl, tert.-Butoxycarbonylamino-butyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)amino-C₁-C₆-alkyl, ins-

25

30

35

besondere 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl(Fmoc)aminopropyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-aminobutyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das
5 gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C₁-C₄- Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,

R², R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl,
10 insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C₁-C₄-alkyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere
15 Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C₁-C₄-Arylalkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl,
20 insbesondere Benzyloxy-carbonylmethyl, Carbamoyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C₁-C₄-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-
25 C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C₁-C₄- Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann, sowie deren optische Isomere und Racemate.

30

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II), in welcher

R¹, R³ und R⁵ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-
35 Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere

Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C₁-C₄-alkyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

R², R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, Aryl-C₁-C₄-alkyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Carboxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C₁-C₄-Aryl-alkoxy-carbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxy-carbonylmethyl, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C₁-C₄-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptyl-methyl, Phenyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann, sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (II), in welcher

R¹, R³ und R⁵ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Allyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl,

R², R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche

oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann, sowie deren optische Isomere und Racemate.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (II) genannt, in welcher die Reste

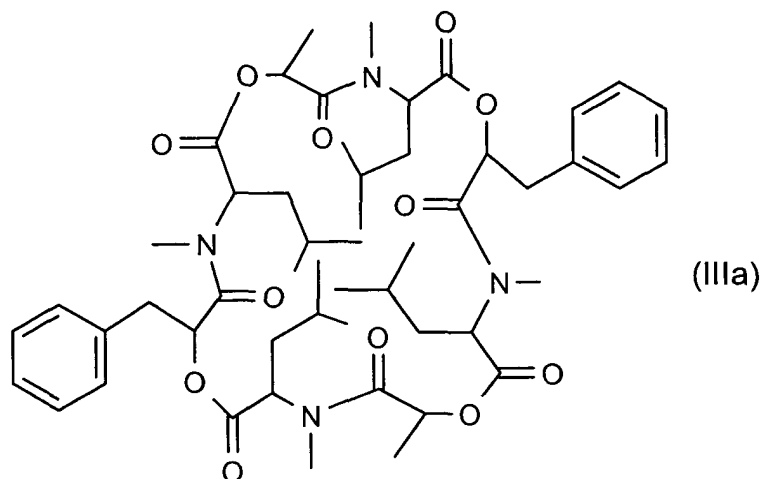
5 R¹ bis R⁶ die folgende Bedeutung haben:

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
-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

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -Me	-Me
-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me

Me = Methyl; Phe = Phenyl

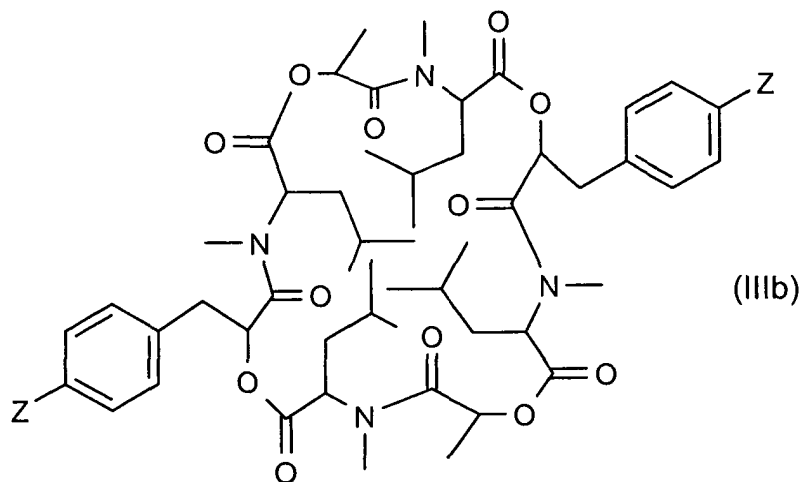
Weiterhin sei als Depsipeptid die aus EP-OS 382 173 bekannte Verbindung PF 1022 der folgenden Formel (IIIa) genannt:



5

Außerdem seien als Depsipeptide die aus der PCT-Anmeldung WO 93/19053 bekannten Verbindungen genannt.

Insbesondere seien aus WO 93/19053 die Verbindungen der folgenden Formel (IIIb) genannt:

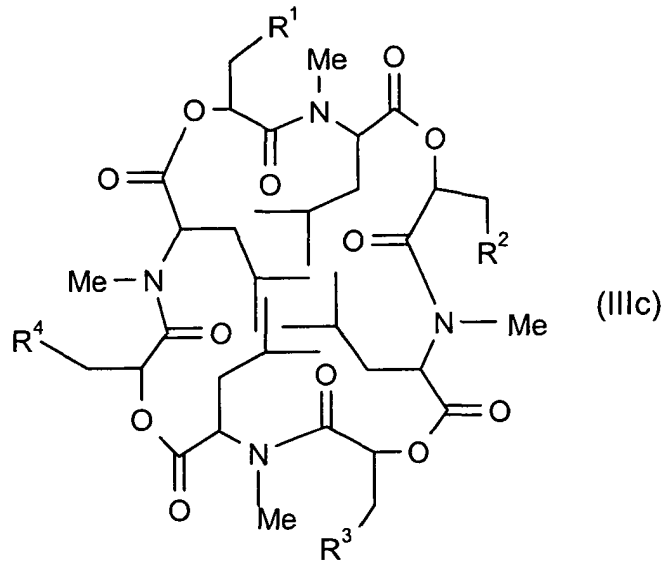


10

in welcher

Z für N-Morpholinyl, Amino, Mono- oder Dimethylamino steht.

Außerdem seien Verbindungen der folgenden Formel (IIIc) genannt:



in welcher

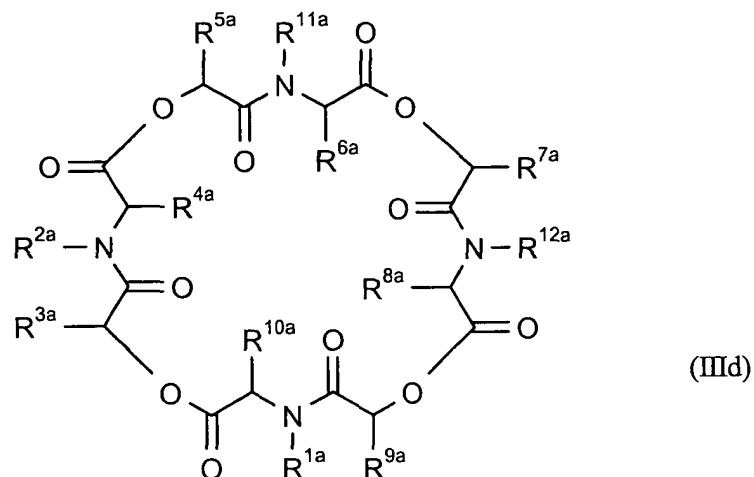
R^1, R^2, R^3, R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl oder Aryl, insbesondere Phenyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sind durch Hydroxy, C_1 - C_{10} -Alkoxy oder Halogen.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt und können nach den in EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

10

Zu den cyclischen Depsipeptiden mit 24 Ringatomen zählen auch Verbindungen der allgemeinen Formel (III d)



in welcher

15 R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} und R^{12a} unabhängig voneinander für C_{1-8} -Alkyl, C_{1-8} -Halogenalkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Aralkyl, Aryl stehen,

$R^{3a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{9a}$ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes C_{1-8} -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Carboxy, $\begin{matrix} O \\ || \\ (-COH) \end{matrix}$, Carboxamid, $\begin{matrix} O \\ || \\ (-O-C-NH_2) \end{matrix}$, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, -SH oder C_{1-4} -Alkylthio substituiert sein kann und ferner für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy substituiert sein können, steht,

$R^{4a}, R^{6a}, R^{8a}, R^{10a}$ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges C_{1-5} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, die gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkoxy, Carboxy, Carboxamid, Imidazolyl, Indolyl, Guanidino, SH oder C_{1-4} -Alkylthio substituiert sein können, sowie für Aryl oder Aralkyl die durch Halogen, Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy substituiert sein können, stehen sowie deren optische Isomere und Racemate.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel (IIIId) eingesetzt, in welcher

R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} und R^{12a} unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-, s-, t-Butyl oder Phenyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, C_{1-4} -Alkyl, OH, C_{1-4} -Alkoxy, sowie für Benzyl oder Phenylethyl stehen, die gegebenenfalls durch die bei Phenyl angegebenen Reste substituiert sein können;

R^{3a} bis R^{10a} die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (IIIId), in welcher

R^{1a}, R^{2a}, R^{11a} und R^{12a} unabhängig voneinander für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder n-, s-, t-Butyl stehen,

$R^{3a}, R^{5a}, R^{7a}, R^{9a}$ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes C_{1-8} -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-, s-, t-Butyl, die gegebenenfalls durch C_{1-4} -Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl oder C_{1-4} -Alkylthio, insbesondere Methylthio, Ethylthio substituiert sein können, ferner für Phenyl, Benzyl oder Phenethyl stehen, die gegebenenfalls durch Halogen insbesondere Chlor substituiert sein können.

$R^{4a}, R^{6a}, R^{8a}, R^{10a}$ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Vinyl, Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch Methoxy, Ethoxy, Imidazolyl, Indolyl, Methylthio,

Ethylthio substituiert sein können, sowie für Isopropyl, s-Butyl ferner für gegebenenfalls halogen-substituiertes Phenyl, Benzyl oder Phenylethyl stehen.

Die Verbindungen der Formel (III_d) können ebenfalls nach den in EP-A-382 173, DE-A 4 317 432, DE-A 4 317 457, DE-A 4 317 458, EP-A-634 408, EP-A-718 293, EP-A-872 481, EP-A-685 469, EP-A-626 375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498, EP-A-903 347 beschriebenen Verfahren erhalten werden.

Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugte Depsipeptide sind PF 1022 A (siehe Formel (III_a) und Emodepside (PF 1022-221, Verbindung der Formel (III_b) worin beide Reste Z für den Morpholinylrest stehen). Der INN Emodepside steht für die Verbindung mit dem systematischen Namen: Cyclo[(*R*)-lactoyl-*N*-methyl-L-leucyl-(*R*)-3-(*p*-morpholinophenyl)lactoyl-*N*-methyl-L-leucyl-(*R*)-lactoyl-*N*-methyl-L-leucyl-(*R*)-3-(*p*-morpholinophenyl)lactoyl-*N*-methyl-L-leucyl.

Wirkstoffe können je nach Struktur in stereoisomeren Formen oder als Stereoisomerengemische vorliegen, z.B. als Enantiomere oder Racemate. Sowohl die Stereoisomerengemische als auch die reinen Stereoisomeren können erfindungsgemäß verwendet werden.

Weiterhin können gegebenenfalls verwendet werden: Salze der Wirkstoffe mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren oder Basen und auch Solvate, insbesondere Hydrate, der Wirkstoffe oder ihrer Salze.

Die in den erfindungsgemäßen Erzeugnissen verwendeten Wirkstoffe können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Erfindungsgemäß könne die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen eingesetzt werden.

Sofern die Wirkstoffe in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung auch den Einsatz der tautomeren Formen.

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls auch in Form ihrer Salze, Solvate und Solvate der Salze eingesetzt werden

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der Wirkstoffe bevorzugt.

35

Physiologisch unbedenkliche Salze der Wirkstoffe umfassen je nach Struktur des Wirkstoffs Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlor-

wasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

5

Physiologisch unbedenkliche Salze der Wirkstoffe umfassen gegebenenfalls auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, *N*-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin, *N*-Methylpiperidin und Cholin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Wirkstoffe bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt. Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der Wirkstoffe. Der Begriff „Prodrugs“ umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu dem eigentlichen Wirkstoff umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Die erfindungsgemäßen Erzeugnisse eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so dass durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllbothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp..

Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., Thysanosomsa spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andyra spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp.,

Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp..

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., Polystoma spp..

5

Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austroilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp., Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fiscoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonimus spp..

15

Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichlomosoides spp., Trichinella spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

20

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Strongylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cyliodropharynx spp., Poterostromum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostomum spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neostongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostongylus spp., Spicocaulus spp., Elaphostongylus spp., Parelaphostongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp., Cylicocyclus spp., Cylicodontophorus spp..

25

30

Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspicularis spp., Heterakis spp..

35

Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp..

- 5 Aus der Ordnung der Filariida z.B.: *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp..

Aus der Gruppe der Gigantohynchida z.B.: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp..

10

Bevorzugt ist die Bekämpfung von Bandwürmern, z.B. *Taenia* spp. Ebenfalls bevorzugt ist die Bekämpfung von Nematoden, wie z. B.:

- 15 Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gongylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp..

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Erzeugnisse zur Bekämpfung von Strongylida, insbesondere *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp. und *Ostertagia* spp. sowie von Ascaridida wie z. B. *Parascaris* spp.

20

- Zu den Nutztieren gehören insbesondere Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär. Von den Nutztier-Säugetieren bevorzugt sind Rinder Schafe und Schweine Ebenfalls eingeschlossen für die erfindungsgemäße Verwendung sind die folgenden Tierarten, die 25 keine Säugetiere sind, die aber ebenfalls zu den Nutztieren gehören: Vögel, wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten; Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale, Reptilien; Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

- Zu den Hobbytieren gehören bevorzugt Hunde und Katzen. Bei diesen werden bevorzugt 30 *Toxoscaris* spp., *Toxocara* spp., *Trichuris* spp., *Trichinella* spp. sowie die Hakenwürmer *Ancylostoma* spp. und *Uncinaria* spp. bekämpft.

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die Erzeugnisse auch beim Menschen eingesetzt werden. Vorzugsweise werden beim Menschen *Ascaris* spp., *Ancylostoma* spp., *Necator* spp., 35 *Trichuris* spp., *Strongyloides* spp. und *Enterobius* spp. bekämpft.

Unter den Säugetieren werden gemäß einer Ausführungsform für die Anwendung von obengenannten Kombinationen die Pflanzenfresser (Herbivoren) bevorzugt, also Tiere, die sich hauptsächlich von Pflanzen ernähren. Besonders bevorzugt ist die Behandlung von Wiederkäuern (wie z. B. Schafe, Ziegen, Rinder).

5

Als nicht wiederkäuende Pflanzenfresser, die Säugetiere sind, seien als bevorzugtes Beispiel die Pferde genannt. Dort können die obengenannten Kombinationen bevorzugt z. B. zur Bekämpfung von Strongylida oder insbesondere von Spulwürmern (*Ascaridia*), wie z. B. *Parascaris equorum*, eingesetzt werden.

10

Bei den Wiederkäuern können bevorzugt Strongylida, insbesondere *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp. und *Ostertagia* spp. bekämpft werden.

Besonders bevorzugt werden erfindungsgemäß Schafe behandelt.

15

Ebenfalls besonders bevorzugt werden erfindungsgemäß Rinder behandelt.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

20 Die Anwendung des Wirkstoffs erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z. B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder, Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

25 Die enterale Anwendung des Wirkstoffs geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Zäpfchen, Tabletten, Kapseln, Fasten, Tränken, Granulaten, Drenchen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on) und des Einpuderns. Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramusculär, subcutan, intravenös, 30 intraperitoneal) oder durch Implantate.

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen,

35 Gele;

Emulsionen und Suspensionen zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; halb feste Zubereitungen;

5 Formulierungen bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

10 Injektionslösungen werden intravenös, intramusculär und subcutan verabreicht.

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet.

15 Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen, Baden oder Waschen) aufgebracht.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht.

20 Aufgießformulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff entweder die Haut durchdringt und systemisch wirkt oder sich auf der Körperoberfläche verteilt.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Emulsionen sind entweder 25 vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden.

30

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Die erfindungsgemäßen Erzeugnisse können gegebenenfalls weitere Wirkstoffe enthalten.

35

Die Anwendung in Kombination bedeutet entweder, dass die anthelmintisch wirksamen Aminophenylamidin-Derivate und die cyclischen Depsipeptide in einer gemeinsamen Zubereitung

formuliert und entsprechend gemeinsam appliziert werden. Die Erzeugnisse können aber auch getrennte Zubereitungen für jeden Wirkstoff umfassen. Falls mehr als zwei Wirkstoffe eingesetzt werden sollen können, entsprechend alle Wirkstoffe in einer gemeinsamen Zubereitung, alle Wirkstoffe in getrennten Formulierungen formuliert werden, denkbar sind auch Mischformen, bei denen ein Teil der Wirkstoffe gemeinsam und ein Teil der Wirkstoffe getrennt formuliert wird.

Getrennte Formulierungen erlauben die getrennte oder zeitlich abgestufte Anwendung der jeweiligen Wirkstoffe.

10 Die Erzeugnisse (Zubereitungen) enthalten die Wirkstoffe jeweils in Konzentrationen von 10 ppm bis 90 Gewichtsprozent, bevorzugt 0,1 bis 50 Gewichtsprozent.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten die Wirkstoffe üblicherweise in Konzentrationen von jeweils 10 ppm bis 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent.

15

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten die Wirkstoffe in Konzentrationen von 0,5-90 Gew.-%, bevorzugt von 5 bis 50 Gewichtsprozent.

Das Gewichtsverhältnis von Aminophenylamidin zu Cyclodepsipeptid in den erfindungsgemäßen Erzeugnissen hängt von verschiedenen Faktoren ab, liegt aber in der Regel im Bereich 10:90 bis 20 50: 50, bevorzugt 20:80 bis 30:70.

Übliche Dosierungen der Aminophenylamide pro Tag liegen bei 1 bis 100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 2 bis 60 mg/kg Körpergewicht.

25 Übliche Dosierungen der Depsipeptide liegen pro Tag bei 0,1 bis 100 mg/kg , bevorzugt bei 0,5 bis 50 mg/kg, besonders bevorzugt bei 1 bis 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Beispiele**Beispiel 1 (Flüssigformulierung):**

Suspensionen in 100 ml Glycerinformal/Glycerin-Polyethylenglykolicinoleat (Cremophor® EL)/Wasser im Mischungsverhältnis 1 : 10 mit:

- 5 • 500 mg PF 1022, 1000 mg Tribendimidin
- 500 mg PF 1022, 1500 mg Tribendimidin
- 400 mg Emodepsid, 1000 mg Tribendimidin
- 400 mg Emodepsid, 1500 mg Tribendimidin
- 10 • 500 mg PF 1022, 1000 mg Amidantel
- 500 mg PF 1022, 1500 mg Amidantel
- 400 mg Emodepsid, 1000 mg Amidantel
- 400 mg Emodepsid, 1500 mg Amidantel

15 Beispiel 2 (Flüssigformulierung):

Suspensionen in 100 ml Cremophor® EL/Wasser im Mischungsverhältnis 1 : 5 mit:

- 500 mg PF 1022, 1000 mg Tribendimidin
- 500 mg PF 1022, 1500 mg Tribendimidin
- 400 mg Emodepsid, 1000 mg Tribendimidin
- 20 • 400 mg Emodepsid, 1500 mg Tribendimidin
- 500 mg PF 1022, 1000 mg Amidantel
- 500 mg PF 1022, 1500 mg Amidantel
- 400 mg Emodepsid, 1000 mg Amidantel
- 400 mg Emodepsid, 1500 mg Amidantel

25

Beispiel 3 (Feststoffformulierung)

Die Wirkstoffe werden in den unten angegebenen Mengen als Pulver in eine Gelatinekapseln gefüllt:

- 100 mg PF 1022, 200 mg Tribendimidin
- 30 • 100 mg PF 1022, 300 mg Tribendimidin
- 80 mg Emodepsid, 250 mg Tribendimidin
- 100 mg Emodepsid, 300 mg Tribendimidin
- 100 mg PF 1022, 200 mg Amidantel
- 100 mg PF 1022, 300 mg Amidantel
- 35 • 150 mg Emodepsid, 400 mg Amidantel
- 100 mg Emodepsid, 300 mg Amidantel

Biologische Beispiele

Synergistischer Effekt der Kombination von Amidinen (z.B. Amidantel, Bay d 9216) mit cyclischen Oktadepsipeptiden (z.B. PF1022A)

5

Testverfahren für in vitro Experimente mit Nippostrongylus brasiliensis

Adulte Nippostrongylus brasiliensis wurden aus dem Dünndarm weiblicher Wistar-Ratten isoliert, in 0.9% NaCl transferiert, das 20 µg/ml Sisomycin und 2 µg/ml Canesten enthielt. Die Inkubation der Wurmgruppen (beide Geschlechter) wurde in 1.0 ml Medium durchgeführt, das auch für die Bestimmung der Acetylcholinesterase-Aktivität verwendet wurde. Die Inkubation und die Enzymbestimmung wurden in der Arbeit von Rapson et al. (1987) Z. Parasitenkunde 73, 190-191 beschrieben. Die Verbindungen wurden in DMSO gelöst und dem Inkubationsmedium zugefügt, sodass Endkonzentrationen von 100, 10, 1, 0.1, 0.01, 0.001 and 0.0001 µg/ml vorhanden waren. Die Kontrollen enthielten nur DMSO. In dem Inkubationsmedium wurde die Acetylcholinesterase-Aktivität bestimmt entsprechend der obigen Publikation.

Die Einteilung der Wirksamkeit erfolgte mittels einer Skalierung 0-3, wobei 0 = keine Aktivität (< 50% Enzymhemmung) bedeutet; 1 = schwache Aktivität; 2 = gute Aktivität; 3 = volle Aktivität

		Amidantel			
Konz. in ppm		0	100	50	10
PF1022A	0	X	1	1	1
	0.1	2	2	2	2
	0.05	1	2	2	2
	0.01	1	2	2	2

20

		Bay d 9216			
Konz. in ppm		0	10	5	1
PF1022A	0	X	1	1	1
	0.1	2	2	2	2
	0.05	1	2	2	2
	0.01	1	1	2	2

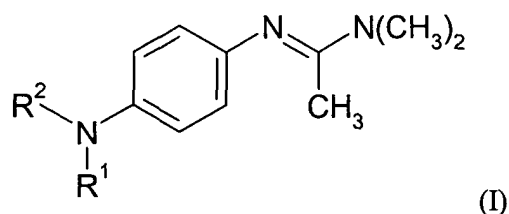
Patentansprüche

1. Erzeugnisse enthaltend anthelmintisch wirksame Aminophenylamidin-Derivate und cyclische Depsipeptide.

5

2. Erzeugnisse gemäß Anspruch 1, worin das Aminophenylamidin-Derivat eine Verbindung der Formel (I) ist,

3.



10

worin

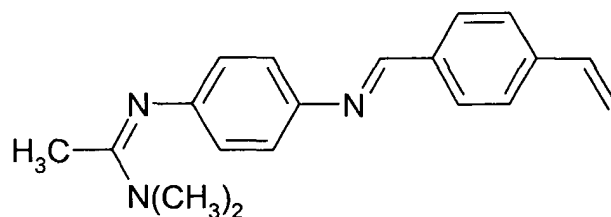
R¹ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet und

15

R² Wasserstoff, -COO(C₁₋₄-Alkyl), -CO(C₁₋₄-Alkyl), -COCH₂(C₁₋₄-Alkyl), -COCH₂OPhenyl oder -COHetaryl bedeutet, wobei Hetaryl für einen fünf- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroringatomen ausgewählt aus O, N und S steht, oder

20

R¹ und R² gemeinsam für den Rest



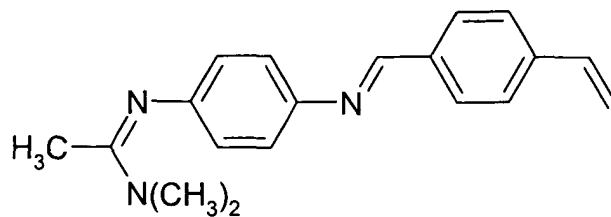
stehen.

- 25 4. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, worin das Aminophenylamidin-Derivat eine Verbindung der Formel (I) ist, worin

R¹ für Wasserstoff steht,

30

R² für Wasserstoff, -COCH₂(C₁₋₄-Alkoxy) oder zusammen mit R¹ für den Rest



steht.

5. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, worin das Aminophenylamidin-Derivat Amidantel, Bay d 9216 oder Tribendimidin ist.
6. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, worin das Aminophenylamidin-Derivat Tribendimidin ist.
- 10 7. Erzeugnisse gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, worin das cyclische Depsipeptid ein 24-gliedriges Octacyclodepsipeptid ist.
8. Erzeugnisse gemäß Anspruch 6, worin das cyclische Depsipeptid Emodepsid ist.
- 15 9. Erzeugnisse gemäß Anspruch 6, worin das cyclische Depsipeptid PF 1022 ist.
9. Verwendung von anthelmintisch wirksamen Aminophenylamidin-Derivaten und cyclischen Oktadepsipeptiden zur Herstellung von Arzneimitteln zur Bekämpfung von Endoparasiten bei Menschen oder Tieren.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/004304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/155 A61K38/15 A61P33/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TOMLINSON G ET AL: "THE EFFECTS OF AMIDANTEL BAY-D-8815 AMIDANTEL AND ITS DEACYLATED DERIVATIVE BAY-D-9216 N-4-1 DIMETHYLAMINOETHYLIDENEAMINOANILINE ON CAENORHABDITIS-ELEGANS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL, vol. 113, no. 2, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 255-262, XP002516268 ISSN: 0014-2999	9
Y	abstract page 255, column 1, paragraph 1 page 255, column 2, paragraph 1 ----- -/--	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search <p align="center">1 Oktober 2009</p>		Date of mailing of the international search report <p align="center">19/10/2009</p>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <p align="center">Uryga-Polowy, V</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/004304

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XIAO S H ET AL: "Tribendimidine: a promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China" ACTA TROPICA, ELSEVIER SCIENCE BV., AMSTERDAM, NL, vol. 94, no. 1, 1 April 2005 (2005-04-01), pages 1-14, XP004816420 ISSN: 0001-706X	9
Y	abstract page 4, column 2, paragraph 1 - page 5, column 1, paragraph 4 -----	1-9
X	AMLIWALA KIRAN ; BULL KATHRYN ; WILLSON JAMES ; HARDER ACHIM ; HOLDEN-DYE LINDY ; WALKER ROBERT J.: "Emodepside, a cyclo-octadepsipeptide anthelmintic with a novel mode of action" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 29, no. 10, 2004, pages 1015-1024, XP002547926 SPAIN	9
Y	abstract figure 1 page 1016, column 2, paragraphs 2,3 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2009/004304

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/155 A61K38/15 A61P33/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	TOMLINSON G ET AL: "THE EFFECTS OF AMIDANTEL BAY-D-8815 AMIDANTEL AND ITS DEACYLATED DERIVATIVE BAY-D-9216 N-4-1 DIMETHYLAMINOETHYLIDENEAMINOANILINE ON CAENORHABDITIS-ELEGANS" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER BV, NL, Bd. 113, Nr. 2, 1. Januar 1985 (1985-01-01), Seiten 255-262, XP002516268 ISSN: 0014-2999	9
Y	Zusammenfassung Seite 255, Spalte 1, Absatz 1 Seite 255, Spalte 2, Absatz 1 ----- -/--	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<ul style="list-style-type: none"> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist 		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 1. Oktober 2009		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 19/10/2009
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Uryga-Polowy, V

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	XIAO S H ET AL: "Tribendimidine: a promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China" ACTA TROPICA, ELSEVIER SCIENCE BV., AMSTERDAM, NL, Bd. 94, Nr. 1, 1. April 2005 (2005-04-01), Seiten 1-14, XP004816420 ISSN: 0001-706X	9
Y	Zusammenfassung Seite 4, Spalte 2, Absatz 1 - Seite 5, Spalte 1, Absatz 4 -----	1-9
X	AMLIWALA KIRAN ; BULL KATHRYN ; WILLSON JAMES ; HARDER ACHIM ; HOLDEN-DYE LINDY ; WALKER ROBERT J.: "Emodepside, a cyclo-octadepsipeptide anthelmintic with a novel mode of action" DRUGS OF THE FUTURE, Bd. 29, Nr. 10, 2004, Seiten 1015-1024, XP002547926 SPAIN	9
Y	Zusammenfassung Abbildung 1 Seite 1016, Spalte 2, Absätze 2,3 -----	1-9