

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/495

A61K 38/15



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00807450. X

[45] 授权公告日 2005 年 10 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1224391C

[22] 申请日 2000.5.4 [21] 申请号 00807450. X

[30] 优先权

[32] 1999. 5. 12 [33] DE [31] 19921887. 0

[86] 国际申请 PCT/EP2000/004014 2000. 5. 4

[87] 国际公布 WO2000/069425 德 2000. 11. 23

[85] 进入国家阶段日期 2001. 11. 12

[71] 专利权人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 A·哈德

G·冯萨姆森 - 希梅尔斯特杰纳

审查员 焦 健

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 王其灏

权利要求书 4 页 说明书 24 页

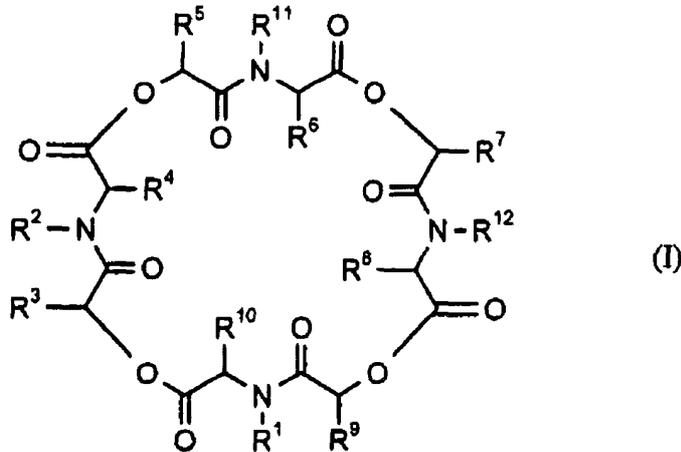
[54] 发明名称 杀内寄生虫组合物

[57] 摘要

本发明涉及哌嗪用于加强环状缩多肽在杀内寄生虫剂中的杀内寄生虫作用的用途，所说的缩多肽由作为环结构单元的氨基酸和羟基羧酸组成，并且含有 24 个环原子。本发明还涉及该种类型的试剂和哌嗪和环状缩多肽用于生产杀内寄生虫剂的用途，所说的环状缩多肽由作为环结构单元的氨基酸和羟基羧酸组成并且含有 24 个环原子。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种杀内寄生虫组合物，其特征在于含有哌嗪和环状缩多肽，所述环状缩多肽对应于式(I)的化合物及其旋光异构体和外消旋体：



5

其中：

R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 R^{12} 相互独立地代表 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、或非必要地被卤素、 C_{1-4} 烷基、OH、 C_{1-4} 烷氧基取代的苄基、苄基或苯基；

10

R^3 、 R^5 、 R^7 、 R^9 相互独立地代表 H 或非必要地被羟基、 C_{1-4} 烷氧基、

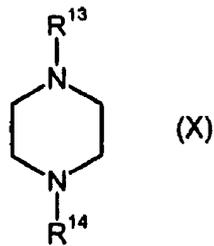
-COOH 、酰胺基、 -O-C(=O)-NH_2 、胍基、 -SH 或 C_{1-4} 烷硫基取代的直链或支链

C_{1-4} 烷基，还代表非必要地被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基、苄基或苯乙基；

15

R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 相互独立地代表 H、非必要地被羟基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基、酰胺基、咪唑基、吡唑基、胍基、SH 或 C_{1-4} 烷硫基取代的直链 C_{1-5} 烷基、乙烯基、 C_{3-7} 环烷基，以及代表异丙基、仲丁基以及代表非必要地被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基取代的苯基、苄基或苯乙基，

所述哌嗪对应于式(X)的化合物：



其中:

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 相互独立地代表 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基和 $-CONR^{15}R^{16}$ 或 $-CSNR^{15}R^{16}$, 其中

5 R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 相互独立地代表 H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基。

2. 权利要求 1 的组合物, 其特征在于环状缩多肽对应于式 (I) 的化合物, 其中:

10 R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 R^{12} 相互独立地代表甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基。

3. 权利要求 1 或 2 的组合物, 其特征在于环状缩多肽对应于式 (I) 的化合物, 其中:

R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 R^{12} 相互独立地代表甲基、乙基、丙基、异丙基或正丁基、仲丁基、叔丁基;

15 R^3 、 R^5 、 R^7 、 R^9 代表 H、直链或支链 C_{1-8} 烷基, 其非必要地被 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷硫基取代, 还代表非必要地被卤素取代的苯基、苄基或苯乙基; 而

20 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 相互独立地代表 H、甲基、乙基、正丙基、正丁基、乙烯基、环己基, 其非必要地被甲氧基、乙氧基、咪唑基、吡啶基、甲硫基、乙硫基取代, 以及代表异丙基、仲丁基, 还代表非必要地被卤素取代的苯基、苄基或苯乙基。

4. 权利要求 3 的组合物, 其中 C_{1-8} 烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基。

5. 权利要求 3 的组合物, 其中 C_{1-4} 烷氧基是甲氧基、乙氧基。

25 6. 权利要求 3 的组合物, 其中 C_{1-4} 烷硫基是甲硫基、乙硫基。

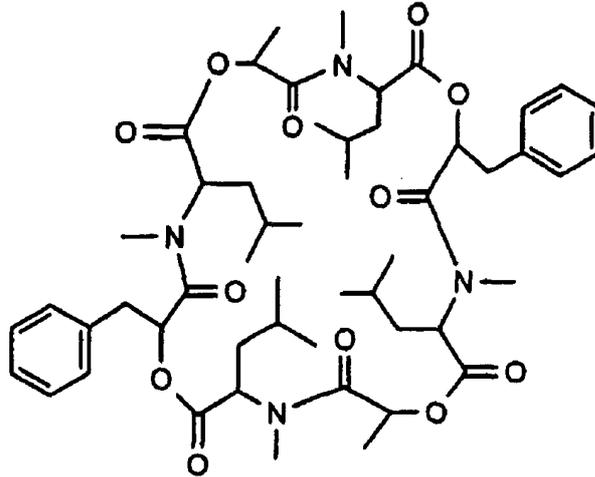
7. 权利要求 3 的组合物, 其中卤素是氟。

8. 权利要求 1 或 2 的杀内寄生虫组合物, 其特征在于哌嗪对应于式 (X) 的化合物, 其中:

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 相互独立地代表 H、 C_1-C_4 烷基、 C_6 环烷基和 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 或 $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$, 其中

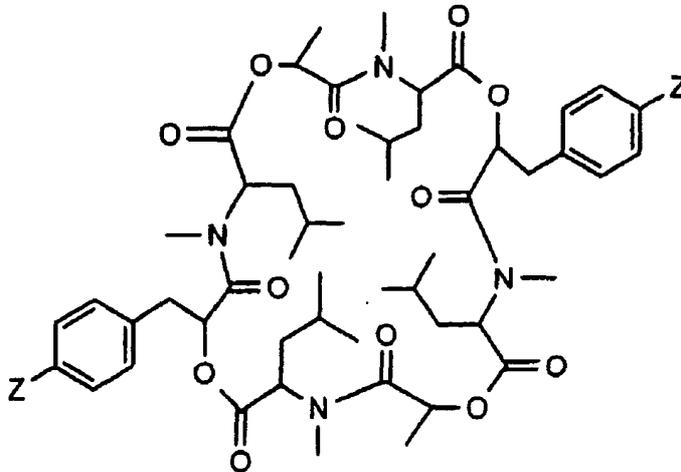
R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 相互独立地代表 H、 C_1-C_4 烷基或 C_6 环烷基.

9. 权利要求 1 或 2 的组合物, 其中式 (I) 对应于下面的式子:



5

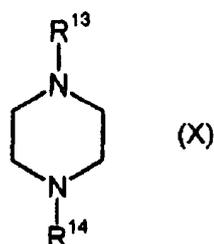
10. 一种杀内寄生虫组合物, 其特征在于含有哌嗪和环状缩多肽, 所述环状缩多肽对应于下式的化合物及其旋光异构体和外消旋体:



其中:

10

Z 代表吗啉基、硝基、氨基、单甲基氨基或二甲基氨基, 所述哌嗪对应于式 (X) 的化合物:

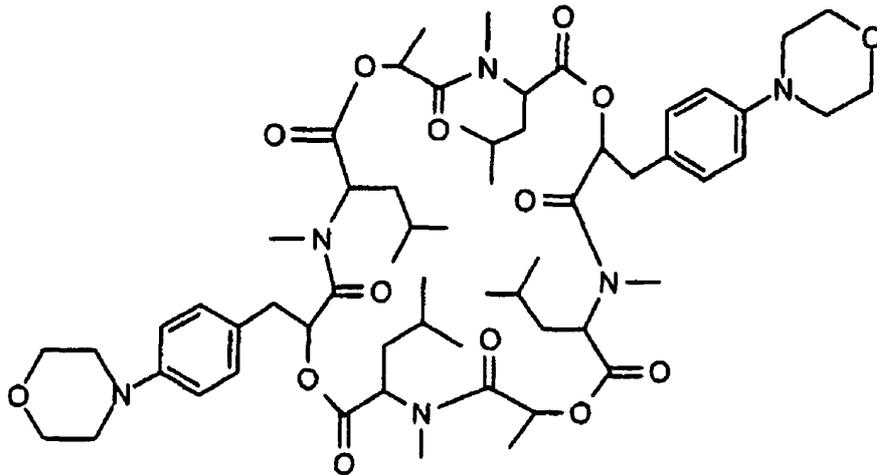


其中:

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同,相互独立地代表 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基和 $-CONR^{15}R^{16}$ 或 $-CSNR^{15}R^{16}$, 其中

5 R^{15} 和 R^{16} 相同或不同,相互独立地代表 H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基。

11. 权利要求 10 的组合物, 其中 Z 代表吗啉基, 即所述环状缩多肽对应于下式的化合物:



杀内寄生虫组合物

本发明涉及哌嗪用于加强杀内寄生虫组合物中环状缩多肽
5 (Depsipeptiden)的杀内寄生虫作用的用途。

哌嗪及其杀内寄生虫的作用一般是公知的 (Mehlhorn 等人,
Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen ,
2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, (1995), Mehlhorn 等人,
10 Diagnostik und Therapie der Parasitosen von Haus-, Nutz- und
Heimtieren, 2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, (1993))。

在 EP-OS 382173 中公开了一种环状缩多肽 PF1022 及其杀内寄
生虫的作用。

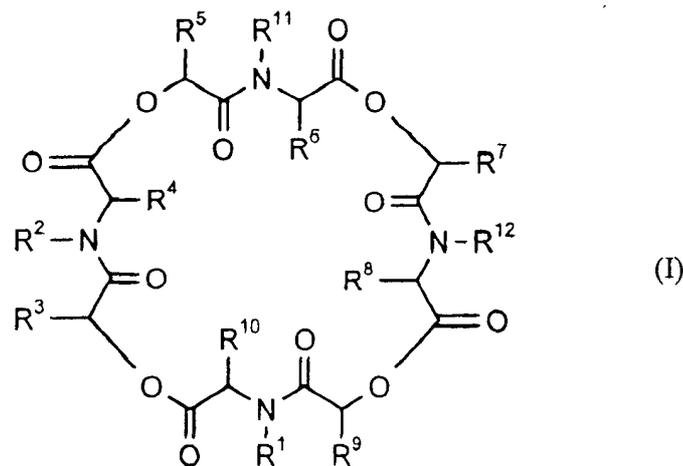
其它环状缩多肽及其杀内寄生虫的作用是 EP - OS 626375、EP
- OS 626376 和 W093/25543 的主题。

15 本发明涉及哌嗪用于加强环状缩多肽的杀内寄生虫作用的用途,
其中环状缩多肽由作为环单元的氨基酸和羟基羧酸组成和具有 24 个
环原子。

本发明还涉及包含哌嗪和环状缩多肽的杀内寄生虫组合物, 其
中环状缩多肽由作为环单元氨基酸和羟基羧酸组成和具有 24 个环原
20 子。

本发明还涉及哌嗪和环状缩多肽在生产杀内寄生虫组合物中的
用途, 其中环状缩多肽由作为环单元的氨基酸和羟基羧酸组成和具
有 24 个环原子。

含有 24 个环原子的环状缩多肽包括通式 (I) 的化合物及其旋光
25 异构体和外消旋体:



其中:

R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 R^{12} 相互独立地代表 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳烷基、芳基;

- 5 R^3 、 R^5 、 R^7 、 R^9 相互独立地代表 H、可以非必要地被羟基、 C_{1-4} 烷氧基、羧基 ($-COOH$)、氨基羧基 ($-OOC-NH_2$)、咪唑基、吡啶基、胍基、 $-SH$ 或 C_{1-4} 烷硫基取代的直链或支链 C_{1-8} 烷基, 还代表可以被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基取代的芳基或芳烷基;

R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^{10} 相互独立地代表 H、可以非必要地被羟基、 C_{1-4} 烷氧

- 10 基、羧基、 $\begin{matrix} O \\ || \\ (-COH) \end{matrix}$ 、酰胺基、 $\begin{matrix} O \\ || \\ (-O-C-NH_2) \end{matrix}$ 、咪唑基、吡啶基、胍基、 SH

或 C_{1-4} 烷硫基取代的直链 C_{1-5} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基, 以及代表可以被卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基取代的芳基或芳烷基。

优选使用式 (I) 的化合物, 其中:

- 15 R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 R^{12} 相互独立地代表甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基或苯基, 其非必要地被卤素、 C_{1-4} 烷基、 OH 、 C_{1-4} 烷氧基取代以及代表可以非必要地被上述苯基的取代基取代的苄基或苯乙基; 而

R^3 至 R^{10} 如上所定义。

特别优选的是式 (I) 的化合物, 其中:

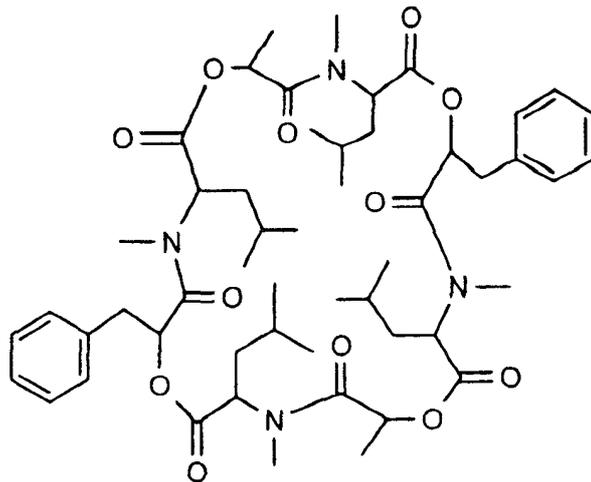
- 20 R^1 、 R^2 、 R^{11} 和 R^{12} 相互独立地代表甲基、乙基、丙基、异丙基或正丁基、仲丁基、叔丁基;

R^3 、 R^5 、 R^7 、 R^9 代表 H、直链或支链 C_{1-8} 烷基, 特别是甲基、乙基、

丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基,其可以非必要地被 C₁₋₄ 烷氧基,特别是甲氧基、乙氧基、咪唑基、吡啶基或 C₁₋₄ 烷硫基,特别是甲硫基、乙硫基取代,还代表可以非必要地被卤素、特别是氯取代的苯基、苄基或苯乙基;而

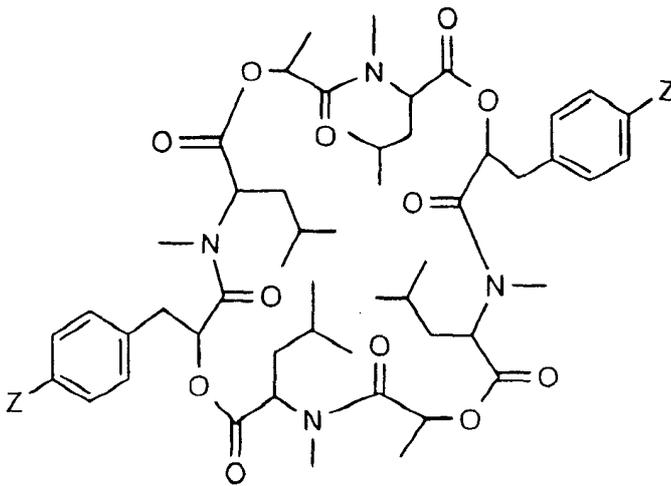
- 5 R⁴、R⁶、R⁸、R¹⁰相互独立地代表 H、甲基、乙基、正丙基、正丁基、乙烯基、环己基,其可以非必要地被甲氧基、乙氧基、咪唑基、吡啶基、甲硫基、乙硫基取代,以及代表异丙基、仲丁基,还代表非必要地被卤素取代的苯基、苄基或苯乙基。

- 10 而且,可以提到在 EP-OS 382173 中公开的下式化合物 PF1022 作为 24-员环的缩多肽:



而且,可以提到在 PCT 申请 W093/19053 中公开的化合物作为缩多肽。

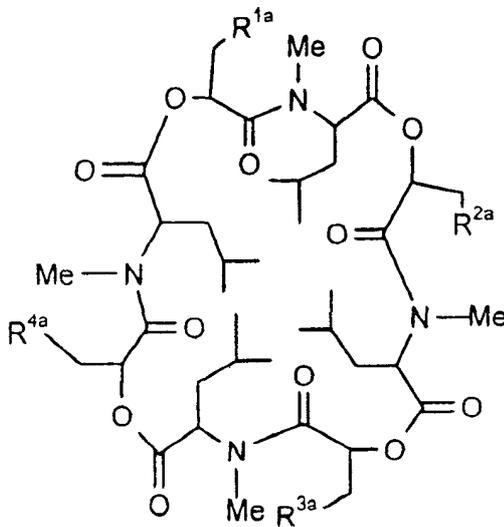
- 15 特别地,在 PCT 申请 W093/19053 中提到了下列化合物:



其中:

Z 代表吗啉基、硝基、氨基、单甲基氨基或二甲基氨基, 特别优选吗啉基。

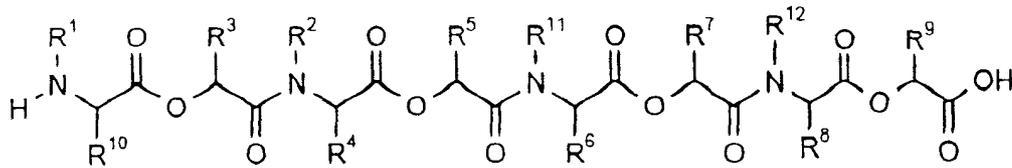
5 而且可以提到下式的化合物:



其中

10 R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}、R^{4a} 相互独立地代表 H、C₁-C₁₀ 烷基或芳基, 特别是苯基, 其非必要地被羟基、C₁-C₁₀ 烷氧基或卤素取代。

通过在稀释剂和偶联剂存在下环化式 (II) 的开链八缩多肽, 可以制备式 (I) 的化合物:



(II)

其中:

R^1-R^{12} 如上所定义。

- 5 合适的偶联剂是所有适于形成酰胺键的化合物(参见例如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2; Bodanszky 等人, Peptide Synthesis 2nd ed. (Wiley/Sons, New York 1976)。

- 合适的试剂和方法优选下列: 使用五氟苯酚(Pfp)、N-羟基丁二酰
10 亚胺、1-羟基苯并三唑的活性酯法、使用碳二亚胺例如二环己基碳二
亚胺或 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基-碳二亚胺(Ebc)的偶合法以及
混合酸酐法或使用磷鎓试剂例如苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲基氨基
磷鎓)六氟磷酸酯(BOP)、双(2-氧代-3-咪唑啉基)磷酰氯
(phosphoniumsäurechlorid)(BOP-Cl)或使用磷酸酯试剂例如氰基
15 磷酸二乙酯(DEPC)和二苯基磷杂芳基叠氮化物(DPPA)的偶合法。

特别优选在 1-羟基苯并三唑(HOBT)存在下使用双(2-氧代-3-咪唑
啉基)磷酰氯(BOP-Cl)和 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基-碳二亚胺
(EDC)的偶合法。

- 20 反应在 0-150°C, 优选 20-100°C 的温度下, 特别优选在室温下进
行。

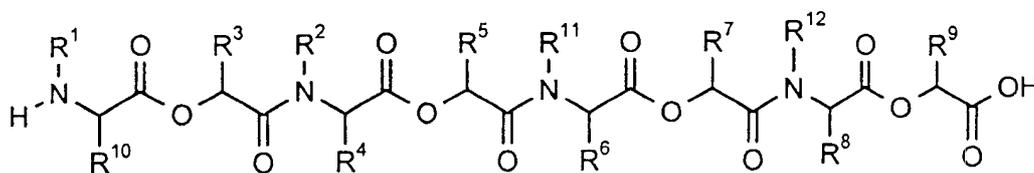
- 合适的稀释剂是所有惰性的有机溶剂, 具体包括非必要地卤代的
脂肪烃和芳香烃, 例如戊烷、己烷、庚烷、环己烷、石油醚、石油精
(Benzin)、轻石油(Ligroin)、苯、甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯
仿、四氯化碳、氯苯和邻二氯苯; 醚, 例如乙醚和二丁醚、乙二醇二甲
25 基醚和二缩乙二醇二甲基醚、四氢呋喃和二噁烷; 酮, 例如丙酮、甲乙
酮、甲基异丙基酮和甲基异丁基酮; 酯, 例如乙酸甲酯和乙酸乙酯;
腈, 例如乙腈和丙腈、苯甲腈、戊二腈; 酰胺, 例如二甲基甲酰胺、

二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷酮；以及二甲基亚砷、四亚甲基砷和六甲基磷三酰胺。

式(I)的化合物与偶合剂的用量比为 1:1-1:1.5, 优选大约等摩尔比。

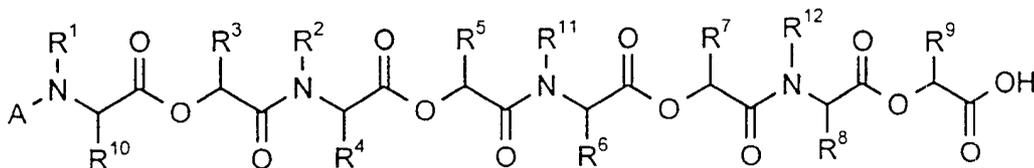
- 5 发生反应后, 蒸去稀释剂, 按照常规方式例如通过色谱纯化式(I)的化合物。

式(II)的开链八缩多肽



(II)

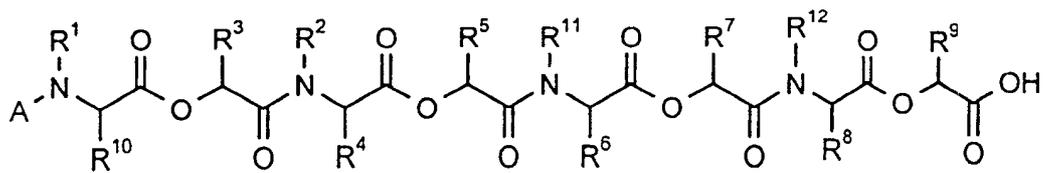
- 10 其中取代基如上所定义, 是通过在稀释剂和催化剂存在下氢解式(III)的化合物而得到的:



(III)

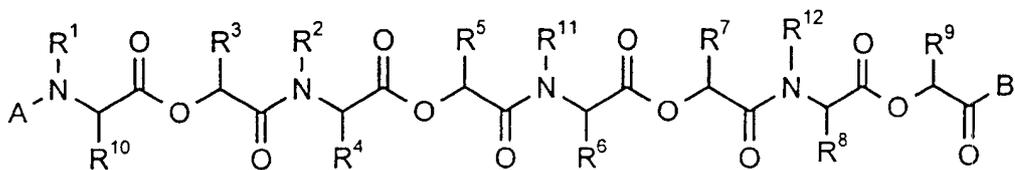
其中

- 15 A 代表苄基; 而
R¹-R¹² 如上所定义。
式(III)的化合物



(III)

其中取代基如上所定义，
是通过水解式 (IV) 的化合物而得到的：

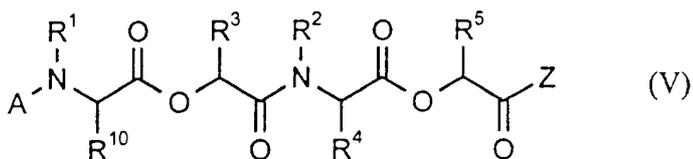


(IV)

5

其中基团 A 和 R^1 - R^{12} 如上所定义，而 B 代表叔丁氧基。

式 (IV) 的化合物及其立体异构体是通过在稀释剂和偶合剂存在下缩合式 (V) 的四缩多肽



(V)

10

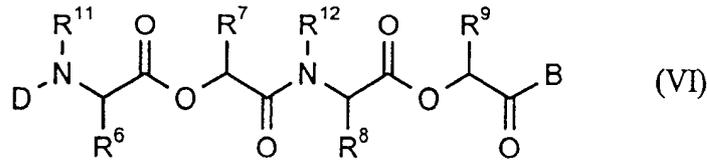
其中：

A 代表苄基；和

Z 代表 OH；而

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^{10} 如上所定义，

15 和式 (VI) 的四缩多肽而得到的：



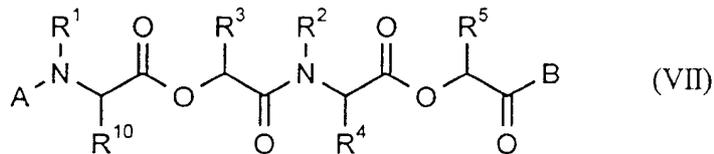
其中：

D 代表 H；和

B 代表叔丁氧基；

5 而 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 和 R^{12} 如上所定义。

式 (V) 的四缩多肽是通过在稀释剂和质子性酸存在下皂化式 (VII) 的四缩多肽而得到的：



10 其中：

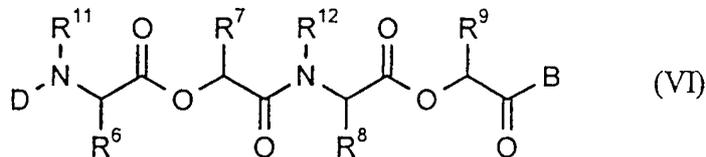
A 代表苄基；和

B 代表叔丁氧基；而

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^{10} 如上所定义。

式 (VI) 的四缩多肽

15

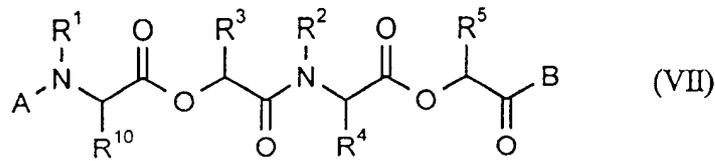


其中：

D 代表 H；而

B 代表叔丁氧基；其它基团如上所定义，

20 是通过在稀释剂和催化剂存在下氢解式 (VII) 的四缩多肽而得到的：



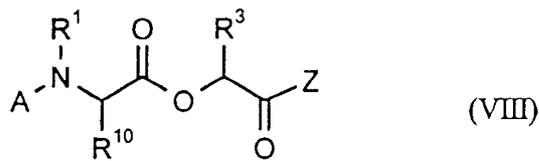
其中

A 代表苄基；和

5 B 代表叔丁氧基；而

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^{10} 如上所定义。

式 (VII) 的四缩多肽是通过在稀释剂中在偶合剂存在下缩合式 (VIII) 的二缩多肽



10

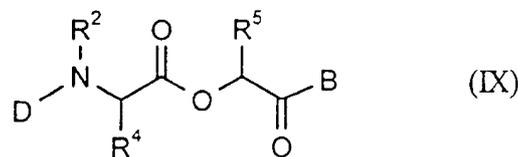
其中：

A 代表苄基；和

Z 代表 OH；而

R^1 、 R^3 和 R^{10} 如上所定义，

15 和式 (IX) 的二缩多肽而得到的：



其中：

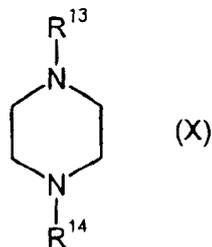
D 代表 H；和

20 B 代表叔丁氧基；

而 R^2 、 R^4 和 R^5 如上所定义。

W093/19053 或 EP - OS 382173 所公开的二缩多肽可以被包括在它们所描述的方法中。

哌嗪包括所有式(X)的化合物:



其中:

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 相互独立地代表 H、各种情况下非必要地取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 或 $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$, 其中

R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 相互独立地代表 H、各种情况下任意选择性取代的烷基或环烷基。

优选式(X)的化合物, 其中:

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 相互独立地代表 H、各种情况下非必要地取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基和 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 或 $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$, 其中

R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 相互独立地代表 H、各种情况下非必要地取代的 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 环烷基。

特别优选的是式(X)的化合物, 其中:

R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 相互独立地代表 H、各种情况下非必要地取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_6 环烷基和 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 或 $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$, 其中

R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 相互独立地代表 H、各种情况下非必要地取代的 C_1 - C_4 烷基或 C_6 环烷基。

很特别优选的是式(X)的化合物, 其中:

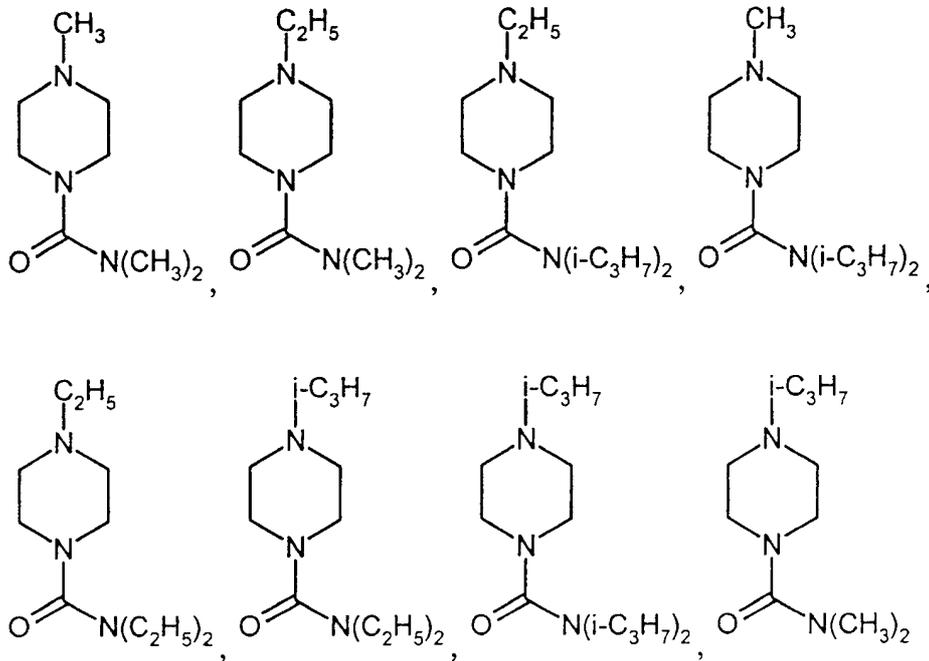
R^{13} 和 R^{14} 相同或不同, 相互独立地代表 H、 C_1 - C_4 烷基、含有 1-9 个相同或不同的 F、Cl 或 Br 系列卤原子的 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_6 环烷基和 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 或 $-\text{CSNR}^{15}\text{R}^{16}$, 其中

R^{15} 和 R^{16} 相同或不同, 相互独立地代表 H、 C_1 - C_4 烷基或 C_6 环烷基。

例如可以非限定性地提到下列化合物:

哌嗪、二乙基氨基甲酰基哌嗪 (Diethylcarbamazin)、N,N'-二甲基哌嗪、N-甲基哌嗪、N,N'-二乙基哌嗪、N-乙基哌嗪、N-乙基-N'-甲基哌嗪、N,N'-二丙基哌嗪、N-丙基哌嗪、N-乙基-N'-丙基哌嗪、

N-甲基-N'-丙基哌嗪、N-环己基哌嗪、N,N'-二环己基哌嗪、



这里特别重视哌嗪和二乙基氨基甲酰基哌嗪。

- 5 哌嗪一般来说是已知有机化合物,可以通过商业得到或者通过已知方法得到 (Mehlhorn 等人, Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Auflage Gustav Fischer (1995), Mehlhorn 等人, Diagnostik und Therapie der Parasitosen von Haus-, Nutz- und Heimtieren, 2. Auflage, Gustav Fischer
- 10 (1993))。

本发明的组合物适用于控制人及在农用动物、育种动物、动物园动物、实验室动物、试验动物和宠物中的动物饲养和动物育种中发生的病原性内寄生虫,并且具有对温血动物有利的毒性。它们能有效地杀灭所有或某个发育阶段的害虫,也能杀灭具有抗性的害虫和通常的

15 敏感性害虫。控制病原性内寄生虫的结果应当是减少疾病、死亡和减产的发生(例如在生产肉、奶、毛、皮、蛋、蜜等),因此,使用活性化合物的结果是可以使动物饲养更经济、更简单。病原性内寄生虫包括

20 绦虫、吸虫、线虫、棘头虫,具体地:

假叶绦虫目,例如双叶绦虫属、旋宫绦虫属、裂首绦虫、舌形绦虫属、Diphlogonoporus spp. ;

圆叶绦虫目,例如中带绦虫属、裸头绦虫属、副裸头绦虫属、莫尼茨绦虫属、遂体绦虫属、无卵黄腺绦虫属、斯特列绦虫属、采带绦虫属、*Andyra* spp.、伯特绦虫属、带绦虫属、膜壳绦虫属、棘壳绦虫属、棘杯绦虫属、双睾绦虫属、复孔绦虫属、乔耶绦虫属、倍孔绦虫属;

5

单殖吸虫亚纲,例如三代虫属、指环虫属、多盘虫属;

复殖亚纲,例如双穴吸虫属、包皮双裂吸虫属、裂体吸虫属、毛毕吸虫属、鸟毕吸虫属、澳毕吸虫属、巨毕吸虫属、彩蚴吸虫属、短咽吸虫属、棘口吸虫属、棘缘吸虫属、棘隙吸虫属、低颈吸虫属、片形吸虫属、拟片形吸虫属、姜片吸虫属、环肠吸虫属、盲腔吸虫属、同盘吸虫属、杯殖吸虫属、盘殖吸虫属、巨盘吸虫属、菲策吸虫属、腹袋吸虫属、背孔吸虫属、下弯吸虫属、斜睾吸虫属、前殖吸虫属、双腔吸虫属、阔盘吸虫属、隐孔吸虫属、并殖吸虫属、饼体吸虫属、侏体吸虫属、后睾吸虫属、枝睾吸虫属、次睾吸虫属、异形吸虫属、后殖吸虫属;

10

15

嘴刺线虫目,例如鞭虫属、毛细线虫属、毛线虫属、毛形线虫属;

小杆线虫目,例如短丝线虫属、类圆线虫属;

圆线虫目,例如圆线虫属、三齿线虫属、食道齿线虫属、毛线线虫属、似六齿线虫属、筒咽线虫属、盆口线虫属、*Cyclococercus* spp.、*Cylicostephanus* spp.、结节线虫属、夏伯特线虫属、肾线虫属、钩口线虫属、钩线虫属、仰口线虫属;

20

球头线虫属、比翼线虫属、踵口线虫属、后圆线虫属、网尾线虫属、缪勒线虫属、原圆线虫属、新圆线虫属、囊尾线虫属、鳃圆线虫属、刺尾线虫属、鹿圆线虫属、拟鹿圆线虫属、环体线虫属、拟环体线虫属、管圆线虫属、猫圆线虫属、丝线虫属、副丝线虫属、线圆线虫属、血毛线虫属、胃线虫属、左腔静脉线虫属、古柏线虫属、细颈线虫属、猪圆线虫属、剑形线虫属、裂口线虫属、盘头线虫属、杯环线虫属、杯口线虫属、圆齿线虫属;

25

尖尾线虫目,例如尖尾线虫属、住肠线虫属、栓尾线虫属、管状线虫属、无刺线虫属、异刺线虫属;

30

蛔虫目,例如蛔虫属、弓蛔虫属、弓首蛔虫属、副蛔虫属、异尖蛔虫属、禽蛔虫属;

旋尾线虫目,例如顎口线虫属、沧翼线虫属、吸吮线虫属、筒线虫属、胃线虫属、副柔线虫属、德斯线虫属、龙线虫属;

丝虫目,例如冠丝虫属、副丝虫属、腹腔丝虫属、罗阿丝虫属、恶丝虫属、鼠丝虫属、布鲁格氏丝虫属、吴策丝虫属、盘尾丝虫属;

5 巨吻棘头虫目,例如 *Filicollis* spp.、捻珠棘头虫属、巨棘吻棘头虫属。

农用和育种动物包括哺乳动物例如牛、马、绵羊、猪、山羊、骆驼、水牛、驴、兔子、黧鹿、驯鹿、长毛的动物例如貂、栗鼠、浣熊、鸟类例如鸡、鹅、火鸡、鸭、鸵鸟、淡水鱼类和咸水鱼类例如鳟鱼、10 鲤鱼、鳊鱼、爬行动物、昆虫例如蜜蜂和蚕。

实验室动物和试验动物包括小鼠、大鼠、豚鼠、腮鼠、狗和猫。宠物包括狗和猫。

服药既是为了预防也是为了治疗。

15 可以通过处理发病部位或者在含有活性化合物的模制品例如条子、盘、带子、颈圈、耳标、足圈、标志装置的帮助下直接或以合适的制剂形式通过肠道给药、非肠胃给药、皮肤给药、鼻腔给药方式服用活性化合物的混合物。

20 通过肠道服用活性化合物的混合物例如通过口服粉末、片剂、胶囊、糊、饮剂、颗粒方式进行;通过口服溶液、悬浮液和乳液、丸剂、药食或饮用水方式进行。皮肤给药例如以浸入、喷洒或灌服和点药方式进行。非肠胃给药例如以注射方式(肌肉注射、皮下注射、静脉注射、腹膜注射)或通过植入方式进行。

25 合适的制剂是:溶液例如注射液、口服液、用于稀释后口服的浓缩液、在皮肤上或体腔中使用的溶液、灌服制剂(Aufgußformulierungen)、凝胶;用于口服或皮肤给药以及注射用的乳液和悬浮液;半固体制剂;把活性化合物混合物加工在油膏基质或油/水型或水/油型乳液基质中而形成的制剂;固体制剂例如粉末、预混物或浓缩液、颗粒、丸药、片剂、丸剂、胶囊;气溶胶和吸入剂、含有活性化合物混合物的模制品。

30 通过静脉注射、肌肉注射和皮下注射方式服用注射液。

通过把活性化合物混合物溶于合适的溶剂中,加入可用的添加剂例如增溶剂、酸、碱、缓冲盐、抗氧化剂、防腐剂来制备注射液,溶

液通过无菌过滤,装瓶。

可以提到的溶剂是:生理上可以接受的溶剂例如水、醇例如乙醇、丁醇、苯甲醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、N-甲基吡咯烷酮及其混合物。

- 5 可以非必要地把活性化合物混合物溶于生理上可以接受的适于注射的植物油或合成油中。

可以提到的增溶剂是:能促进活性化合物混合物溶于主要溶剂或抑制其沉淀的溶剂,例如聚乙烯基吡咯烷酮、聚氧乙基化蓖麻油、聚氧乙基化脱水山梨糖醇酯。

- 10 防腐剂是:苯甲醇、三氯丁醇、对羟基苯甲酸酯、正丁醇。

口服液可以直接服用,浓缩液在预先稀释到给药浓度后口服服用。按照与上述注射液同样的方式制备口服液和浓缩液,其中配药可以不用无菌条件进行。

- 15 在皮肤上使用的溶液通过点药方式、涂抹方式、揉抹方式、溅射或喷洒方式施用。这些溶液按照与上述注射液同样的方式制备。

优选在配制过程中添加增稠剂,增稠剂是:无机增稠剂例如皂土、胶体硅酸、单硬脂酸铝,有机增稠剂例如纤维素衍生物、聚乙烯醇及其共聚物、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

- 20 把凝胶施用或涂抹到皮肤上或者放入体腔中。通过把按照与上述注射液同样的方式制备的溶液与足量的增稠剂混合来制备凝胶,产生具有膏状稠度的透明物质。使用的增稠剂还可以是上述的那些增稠剂。

把灌服制剂倒在或溅射到限定的皮肤区域,活性化合物渗透皮肤而作用于全身。

- 25 通过把活性化合物混合物溶解、悬浮或乳化在与皮肤相容的合适溶剂或溶剂混合物中来制备灌服制剂。如果合适的话,还可以添加助剂例如染色剂、吸收促进剂、抗氧化剂、遮光剂、增粘剂。

- 30 可以提到的溶剂是:水、烷醇、二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、甘油、芳香醇例如苯甲醇、苯乙醇、苯氧基乙醇、酯例如乙酸乙酯、乙酸丁酯、苯甲酸苄基酯、醚例如烷二醇烷基醚例如二缩丙二醇单甲基醚、二缩乙二醇单丁基醚、酮例如丙酮、甲乙酮、芳香烃和/或脂肪烃、植物油或合成油、DMF、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、2,2-

二甲基-4-氧基亚甲基-1,3-二氧戊环。

染色剂是所有可以溶解或悬浮的可用于动物的染色剂。

吸收促进剂例如是 DMSO、铺展油例如肉豆蔻酸异丙基酯、二缩丙二醇壬酸酯、硅油、脂肪酸酯、甘油三酯、脂肪醇。

5 抗氧化剂是亚硫酸盐或偏亚硫酸氢盐例如偏亚硫酸氢钾、抗坏血酸、丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、生育酚。

遮光剂例如是 Novantisolsäure。

增粘剂例如是纤维素衍生物、淀粉衍生物、聚丙烯酸酯、天然聚合物例如藻酸盐、明胶。

10 乳液可以口服、皮肤给药或以注射方式服用。

乳液可以是水/油型或油/水型的。

乳液可以这样制备：把活性化合物混合物溶于疏水性或亲水性相中，然后在合适的乳化剂，如果合适的话，其他助剂例如染色剂、吸收促进剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、增粘剂的帮助下用另一相的溶剂均化。

15 可以提到的疏水性相(油)有：石蜡油、硅油、天然植物油例如芝麻油、杏仁油、蓖麻油、合成甘油三酯例如辛酸/癸酸甘油二酯、含有链长为 C_{8-12} 的植物脂肪酸或其它特选的天然脂肪酸的甘油三酯混合物、可能还含有羟基的饱和或不饱和脂肪酸的偏甘油酯混合物、 C_8/C_{10} 脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯。

20 脂肪酸酯例如硬脂酸乙酯、己二酸二正丁基酯 (Di-n-butyl-adipat)、月桂酸己基酯、二缩丙二醇壬酸酯、中等链长的支链脂肪酸与链长为 $C_{16}-C_{18}$ 的饱和脂肪醇的酯、肉豆蔻酸异丙基酯、棕榈酸异丙基酯、链长为 $C_{12}-C_{18}$ 的饱和脂肪醇的辛酸/癸酸酯、硬脂酸异丙基酯、油酸油基酯、油酸癸基酯、油酸乙酯、乳酸乙酯、蜡状脂肪酸酯例如人造鸭尾脂腺脂肪 (Entenbürzeldrüsenfett)、邻苯二甲酸二丁基酯、己二酸二异丙基酯及其与后者相关的酯混合物等。

脂肪醇例如为异十三烷基醇、2-辛基十二碳烷醇、十六碳烷基硬脂醇、油醇。

30 脂肪酸例如为油酸及其混合物。

可以提到的亲水性相为：水、醇例如丙二醇、甘油、山梨糖醇及其混合物。

可以提到的乳化剂为：非离子型表面活性剂例如聚氧乙基化的蓖麻油、聚氧乙烯化的脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、甘油单硬脂酸酯、聚氧乙基硬脂酸酯、烷基苯酚聚二醇醚；两性表面活性剂例如 N-月桂基-β-亚胺基二丙酸二钠盐或卵磷脂；阴离子型的表面活性剂例如月桂基硫酸钠、脂肪醇醚硫酸盐、单/二烷基聚二醇醚正磷酸酯单乙醇胺盐；阳离子表面活性剂例如十六碳烷基三甲基铵氯化物。

可以提到的其它助剂为：能增大粘度和稳定乳液的物质例如羧甲基纤维素、甲基纤维素和其它纤维素和淀粉衍生物、聚丙烯酸酯、藻酸盐、明胶、阿拉伯胶、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物、聚乙二醇、蜡、胶体硅酸或所述物质的混合物。

悬浮液可以通过口服、皮肤或注射方式给药，它们是通过把活性化合物悬浮于液体载体中而制得的，如果合适的话，加入另外助剂例如增湿剂、染色剂、吸收促进剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂。

可以提到的液体载体是所有均匀的溶剂和溶剂混合物。

可以提到的增湿剂(分散剂)是上述的表面活性剂。

其他助剂是上述的其他助剂。

半固体制剂可以通过口服或皮肤给药，它们与上述悬浮液和乳液的区别仅在于它们具有较高的黏度。

为了生产固体制剂，把活性化合物与合适的载体混合，如果合适的话，加入助剂，制成所要的剂型。

可以提到的载体是所有生理上可以接受的固体惰性物质。可以使用的载体有无机物和有机物。无机物例如为氯化钠、碳酸盐例如碳酸钙、碳酸氢盐、氧化铝、硅酸、矾土(Tonerden)、沉淀二氧化硅或胶体二氧化硅、磷酸盐。

有机物例如为糖、纤维素、食品和饲料例如奶粉、饲料粉(Tiermehle)、谷粉和粗谷粉、淀粉。

助剂是上述提到的防腐剂、抗氧化剂和染色剂。

其它合适的助剂是润滑剂和助流剂例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、皂土；崩解促进剂例如淀粉或交联聚乙烯基吡咯烷酮；粘合剂例如淀粉、明胶或线性聚乙烯基吡咯烷酮以及干燥的粘合剂例如微晶纤

维生素。

在制剂中,可以把活性化合物混合物与其它协同剂或具有抗病原性内寄生虫作用的其它活性化合物混合。这样的活性化合物例如是 L-2,3,5,6-四氢-6-苯基-咪唑并噻唑、苯并咪唑氨基甲酸酯、吡喃特 (Pyrantel)。

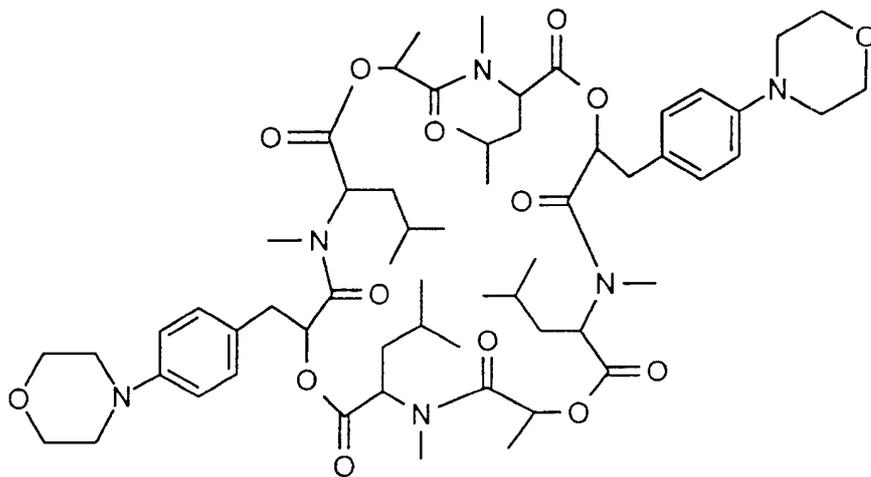
现成的制剂包含浓度为 10ppm-20%重量,优选 0.1-10%重量的活性化合物混合物。

在给药前稀释的制剂含有浓度为 0.5-90%重量,优选 5-50%重量的活性化合物混合物。

10 一般来说,为了达到有效的结果,本发明的混合物的优选用量大约为 10-大约 100mg 活性化合物混合物/kg 体重/天,更优选 10-50mg 活性化合物混合物/kg 体重。

一般地,在组合物中,保持一定的咪唑与缩多肽的重量比,例如 50:1-1000:1,优选 100:1-1000:1,更特别优选 250:1-1000:1,特别
15 是 250:1-1000:1。

在 W093/19053 中公开的生物学实施例中,把下式的化合物



用作“缩多肽 I”。

20 按照已知的程序(Plant 等人, Pesticide Science, 1996, 48, S. 351 以下)进行生物学试验。

生物学实施例

表 1

在体外哌嗪和缩多肽 I 针对旋毛形线虫的协同作用

	浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	作用
哌嗪	1000	0-1
	500	0
缩多肽 I	0.01	0-1
	0.001	0
哌嗪/缩多肽 I	1000/0.01	1-2
哌嗪/缩多肽 I	500/0.01	1-2

0=没有作用；1=微弱的作用；2=良好的作用

5

表 2

哌嗪和缩多肽 I 针对小鼠线虫的协同作用

泡沫异刺线虫	剂量 (mg/kg)	作用	Nematospiroides dibius	剂量 (mg/kg)	作用
哌嗪	4x250	1	哌嗪	2x2000	2
	4x100	0		4x1000	1
缩多肽 I	4x1	1	PF1022-221	4x1	2
	4x0.5	1		4x0.5	0-2
哌嗪/ 缩多肽 I	4x250/4x1	3	哌嗪/ PF1022-221	2x2000/4x1	2-3
哌嗪/ 缩多肽 I	4x100/4x1	2	哌嗪/ PF1022-221	4x1000/4x1	2-3

0=虫子减少率<50%；1=虫子减少率为 50-70%；2=虫子减少率为 75-90%；3=完全作用，虫子减少率>90%

10

制备实施例

制备含有 24 个环原子的环状缩多肽的实施例：

1. 式 (I) 化合物的制备

在 0℃ 时把 BOP-Cl (0.124mmol) 加入式 II 化合物 (0.104mmol) 和 Hünig 碱 (0.258mmol) 的二氯甲烷 (100ml) 溶液中，在室温下再搅拌混

合物 24 小时, 然后加入同样数量的 BOP-Cl 和碱, 再搅拌混合物 24 小时。用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤两次, 通过硫酸钠干燥, 浓缩。通过柱色谱纯化残留物, 用 2:1 的环己烷/乙酸乙酯洗脱纯化。

得到其中取代基如下定义(表 3)的式(I)化合物:

表3

Nr.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}	FAB-MS m/z (%)
1	Et	Et	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Et	Et	
2	丙基	丙基	"	"	"	"	"	"	"	"	丙基	丙基	
3	异丙基	异丙基	"	"	"	"	"	"	"	"	异丙基	异丙基	
4	Me	Me	"	s-Bu	"	s-Bu	"	s-Bu	"	s-Bu	Me	Me	948 (82, (+H) ⁺)
5	Me	Me	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	Me	Me	915 (100, (M+Na) ⁺) 893 (55, (M+H) ⁺)
6	Me	Me	"	Bn	"	Bn	"	Bn	"	Bn	Me	Me	1107 (100, (M+Na) ⁺) 1085 (8, (M+H) ⁺)
7	Me	Me	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	Me	Me	
8	Me	Me	"	"	2-Cl-Bn	"	"	"	3-Cl-Bn	"	Me	Me	
9	Me	Me	"	"	4-Cl-Bn	"	"	"	4-Cl-Bn	"	Me	Me	
10	丙基	异丙基	"	"	-Bn	"	"	"	-Bn	"	丙基	异丙基	

Me = 甲基
Et = 乙基
Bu = 丁基
Pr = 丙基
Bn = 苄基

制备式(II)化合物的实施例

- 在 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20%, 200mg) 的存在下, 氢化式(III)的开链八缩多肽 (1.222mmol) 的乙醇 (50ml) 溶液, 直到氢气吸收停止 (大约 2 小时)。滤去催化剂后, 得到式 II 的纯粹化合物, 该产物不需要进一步纯化, 直接用于下一步反应。

按照该方法制得了其中取代基如表 4 定义的式(II)化合物。

表 4

Nr.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}
11	Et	Et	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Et	Et
12	丙基	丙基	"	"	"	"	"	"	"	"	丙基	丙基
13	异丙基	异丙基	"	"	"	"	"	"	"	"	异丙基	异丙基
14	Me	Me	"	"	"	"	"	"	"	"	Me	Me
15	Me	Me	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	Me	Me
16	M4	Me	"	Bn	"	Bn	"	Bn	"	Bu	Me	Me
17	Me	Me	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	Me	Me
18	Me	Me	"	"	3-Cl-Bn	"	"	"	3-Cl-Bn	"	Me	Me
19	Me	Me	"	"	4-Cl-Bn	"	"	"	4-Cl-Bn	"	Me	Me
20	丙基	异丙基	"	"	-Bn	"	"	"	-Bn	"	丙基	异丙基

Me = 甲基

Et = 乙基

s-Bu = 仲丁基

Bn = 苄基

式(III)化合物的制备

- 10 在 0℃ 下, 把 HCl 气体通入式(IV)的叔丁基酯 (1.609mmol) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液中, 然后把混合物温热到室温, 再搅拌 12 小时, 在旋

转蒸发器中浓缩溶液,在高真空下干燥,残留物不需要进一步纯化,直接用于下一步反应。

相似地,制得了其中取代基如下定义(表 5)的式(III)化合物:

表5

Nr.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}	R ^{9a}	R ^{10a}	R ^{11a}	R ^{12a}	A
21	Et	Et	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Me	s-Bu	Bn	s-Bu	Et	Et	Bn
22	丙基	丙基	"	"	"	"	"	"	"	"	丙基	丙基	"
23	异丙基	异丙基	"	"	"	"	"	"	"	"	异丙基	异丙基	"
24	Me	Me	"	"	"	"	"	"	"	"	Me	Me	"
25	Me	Me	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	Me	Me	"
26	M4	Me	"	Bn	"	Bn	"	Bn	"	Bn	Me	Me	"
27	Me	Me	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	Me	Me	"
28	Me	Me	"	"	2-Cl-Bn	"	"	"	3-Cl-Bn	"	Me	Me	"
29	Me	Me	"	"	4-Cl-Bn	"	"	"	4-Cl-Bn	"	Me	Me	"
30	丙基	异丙基	"	"	-Bn	"	"	"	-Bn	"	丙基	异丙基	"

Me = 甲基

Et = 乙基

s-Bu = 仲丁基

Bn = 苄基

式(IV)化合物的制备

在0℃下,把乙基二异丙基胺(0.912mmol)和BOP-Cl(0.438mmol)的溶液加入式(VI)和(V)的四缩多肽(各自 2.52mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液中,在0℃搅拌混合物1小时,然后在室温下再搅拌1.5小时,用20ml二氯甲烷稀释,用少量的水洗涤两次,通过硫酸钠干燥,浓缩。残留物在硅胶上纯化,用2:1的环己烷/叔丁基甲基醚洗脱纯化。

式(V)化合物的制备

在0℃下,向式(VII)(2.848mmol)的四缩多肽的二氯甲烷(50ml)溶液中通入HCl气体2小时。

然后在室温下再搅拌混合物8小时,浓缩,在高真空下干燥。残留物可直接使用,不需要进一步纯化。

式(VI)化合物的制备

向式(VII)的四缩多肽(9.53mmol)的乙醇(37ml)溶液中加入Pd(OH)₂/C(20%, 0.6g),在室温和常压下氢化大约3小时,过滤反应混合物,浓缩,在硅胶上分离残留物,用1:1:0.5的叔丁基甲基醚/环己烷/乙醇洗脱。

式(VII)化合物的制备

向冷却至0℃的二缩多肽IX(22.9mmol)和二缩多肽VIIIa(27.5mmol)的二氯甲烷(80ml)溶液中加入二异丙基乙基胺(57.3mmol)和BOP-Cl(29.8mmol),在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌1小时,滤去沉淀后,溶液用二氯甲烷稀释,用少量的水洗涤三次,通过硫酸钠干燥,浓缩。残留物在硅胶上分离,用15:1的环己烷/乙酸乙酯洗脱。