

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/17



[12] 发明专利说明书

A61K 31/44 A61K 31/505

A61K 31/50 A61K 31/4965

A61P 31/10

[21] ZL 专利号 97194264.1

[43] 授权公告日 2003 年 7 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1116034C

[22] 申请日 1997.4.23 [21] 申请号 97194264.1

[30] 优先权

[32] 1996.5.1 [33] US [31] 08/640,606

[86] 国际申请 PCT/EP97/02057 1997.4.23

[87] 国际公布 WO97/40826 英 1997.11.6

[85] 进入国家阶段日期 1998.10.30

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 R·T·格林尼 R·C·巴特施

[56] 参考文献

US5,420,163,A 1995.05.30 A01N47/28

US5,420,163,A 1995.05.30 A01N47/28

CLINICAL INFECTIOUS DISEASES VOL.14(1) 1992 - 01-01 GALGANI:" COCCIDIOIDOMYCOSIS "

审查员 李人久

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

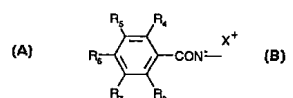
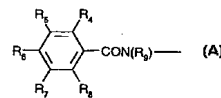
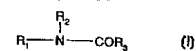
代理人 郭建新

权利要求书 4 页 说明书 17 页

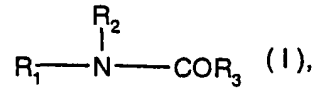
[54] 发明名称 用于治疗温血动物球孢子菌病的酰基脲化合物

[57] 摘要

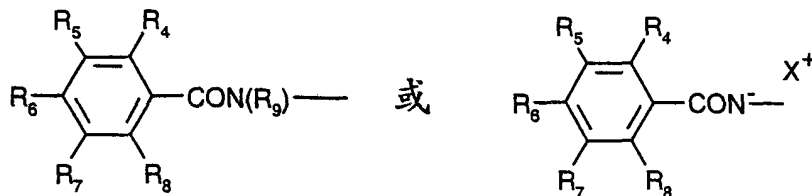
描述了酰基脲化合物在治疗或预防温血动物粗球孢子菌感染的应用, 优选地, 狗或猫中球孢子菌病的治疗或预防是通过应用治疗有效量的式 (I) 所示酰基脲, 其中 R₁ 是未取代的或取代的苯基、萘基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基, R₂ 是氢或 C₁-C₆烷基, R₃ 是 (A) 或 (B), R₄ 至 R₈ 各自独立地是氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基或 C₁-C₆烷硫基, R₉ 是氢或 C₁-C₉烷基, X⁺ 是药理学上或农学上可接受的无机或有机阳离子; 及其药物上或农学上可接受的盐。还描述了用于治疗或预防粗球孢子菌感染的所述化合物及其在制备抗粗球孢子菌感染的药物中的应用。



1. 由下式表示的酰基脲在制备用于治疗或预防温血动物粗球孢子菌感染的药物组合物中的应用:

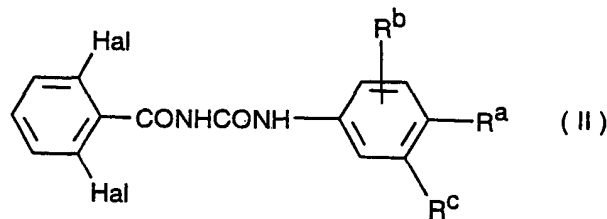


其中 R_1 是未取代的或取代的苯基、萘基、吡啶基、哒嗪基、咪啶基或吡嗪基; R_2 是氢或 $C_1 - C_6$ 烷基; R_3 是



R_4 至 R_8 各自独立地是氢、卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 卤代烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 卤代烷氧基或 $C_1 - C_6$ 烷硫基; R_9 是氢或 $C_1 - C_6$ 烷基; X^+ 是药理学上或农学上可接受的无机或有机阳离子; 及其药理学上或农学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的应用, 其特征在于, 所述酰基脲是下式所示的苯甲酰脲化合物:



其中 Hal 独立地是氯, 溴, 或氟; R^a 是氢, 氯, 溴, 氟, 甲基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 2-氯-1, 1, 2-三氟乙氧基, 2-溴-1, 1,

2-三氟乙氧基, 1, 1, 2, 2-四氟乙氧基, 或 1, 1, 2, 3, 3, 3-六氟丙-1-氧基; R^b 是氢或氯; 且 R^c 是氢, 氯, 5-三氟甲基吡啶-2-基氧基, 或 3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧基; R^a 和 R^c 至少有一个不是氢; 及其药理学上或农学上可接受的盐。

3. 权利要求 2 的应用, 其特征在于, 所述酰基脲是 N-(2, 6-二氟苯甲酰基)-N'-(3, 6-二氯-4- R^a -苯基)脲, 其中 R^a 是 2-氯-1, 1, 2-三氟乙氧基; 2-溴-1, 1, 2-三氟乙氧基; 1, 1, 2, 2-四氟乙氧基; 或 1, 1, 2, 3, 3, 3-六氟丙-1-氧基。

4. 权利要求 3 的应用, 其特征在于, 所述酰基脲是 N-(2, 6-二氟苯甲酰基)-N'-(3, 5-二氯-4- R^a -苯基)脲, 其中 R^a 是 2-氯-1, 1, 2-三氟乙氧基; 2-溴-1, 1, 2-三氟乙氧基; 1, 1, 2, 2-四氟乙氧基; 或 1, 1, 2, 3, 3, 3-六氟丙-1-氧基。

5. 权利要求 1-4 任一项的应用, 其特征在于, 所述酰基脲是经口、非肠道或通过植入施用的。

6. 权利要求 1-5 任一项的应用, 其特征在于, 所述酰基脲的施用剂量是 0.01-约 1000mg/kg 体重。

7. 权利要求 6 的应用, 其特征在于, 所述酰基脲的施用剂量是 1-约 30mg/kg 体重。

8. 权利要求 7 的应用, 其特征在于, 所述酰基脲的施用剂量是 0.5-约 200mg/kg 体重。

9. 权利要求 1 的应用, 其特征在于, 所述酰基脲选自下列组苯甲酰脲:

N-(2, 6-二氟苯甲酰基)-N'-[3, 5-二氯-4-(2-氯-1, 1, 2-三氟-1-乙氧基)苯基]脲;

N-(2, 6-二氟苯甲酰基)-N'-[3, 6-二氯-4-(2-氯-1, 1, 2-三氟-1-乙氧基)苯基]脲;

- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - 六氟丙 - 1 - 氧基) 苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - 六氟丙 - 1 - 氧基) 苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (2 - 溴 - 1, 1, 2 - 三氟 - 1 - 乙氧基) 苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (2 - 溴 - 1, 1, 2 - 三氟乙氧基) 苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 2 - 四氟乙氧基) 苯基] 脲; 以及
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 2 - 四氟乙氧基) 苯基] 脲。

10. 权利要求5的应用, 其特征在于, 所述苯甲酰脲选自下列组苯甲酰脲:

- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (3 - 氯 - 5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 溴苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (3 - 氯 - 5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 甲基苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (3 - 氯 - 5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 氯苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (3 - 氯 - 5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 氯苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 溴苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 甲基苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - 六氟丙 - 2 - 氧基) 苯基] 脲;
- N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟

甲基吡啶-2-基氧基)-4-氯苯基]脲; 以及

N-(2,6-二氯苯甲酰基)-N'-[3-(5-三氯
甲基吡啶-2-基氧基)-4-氯苯基]脲。

11. 权利要求1的应用, 其中所述的粗球孢子菌感染是球孢子菌病, 所述温血动物是宿主狗或猫。

用于治疗温血动物球孢子菌病的酰基脲化合物

本发明涉及酰基脲化合物在治疗或预防温血动物粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)感染中的应用。本发明尤其可用于治疗、预防或减轻球孢子菌病。

酰基脲,包括它们的制备方法,是本领域中已知的,例如描述于美国专利 5,420,163 中。在美国专利 5,420,163 中公开的酰基脲类化合物被描述成杀寄生物药。内寄生物和外寄生物如蚤、兽疥螨和蠕虫都属于典型的寄生物。但没有提及抗真菌(如粗球孢子菌)或者抗病(如球孢子菌病)的活性。

粗球孢子菌是一种喜土性双态性真菌,它是美国西南部,包括加利福尼亚、内华达、犹他、亚利桑那、新墨西哥和得克萨斯地区的地方性病菌。粗球孢子菌还遍布于墨西哥地区和中、南美洲以及世界上其它地区。它更常称为“溪谷热”。冬雨过后土壤中活性生长粗球孢子菌的自生菌丝体阶段并产生节分生孢子。温血动物的感染可在任何时候发生,但最有可能在夏天,此时干燥条件有助于吸入通过风或通过受感染土壤的物理扰动传播的粗球孢子菌节分生孢子。在某些年中,感染发生率也可能在秋季更高。于是在多雨季节暴发。当该真菌的微小节孢子成为空气传播性的(或者通过风吹或者通过挖掘搅动)时,它们可被吸入而进入肺并在肺中转变成第二个阶段-该真菌的组织阶段。

一旦进入温血动物宿主中,该粗球孢子菌节分生孢子就被转化成寄生小球体阶段。这些大的小球体(20 ~ 100 μm)生长、成熟且内部分裂而产生内生孢子。释放后,该内生孢子局部扩散粗球孢子菌感染或者经过淋巴管或血液扩散到较远的部位。

就狗而言,约三分之一的感染是侵袭肺。然而,如果该感染是经过淋巴系统或循环系统在宿主内扩散,则溪谷热可引起骨疾病,或其它播散形式。

急性原发性肺球孢子菌病通常在粗球孢子菌感染后一至三周内发生。早期临床迹象可能没有或者包括轻度干咳、轻度发热、部分的厌食和体重减轻。这种形式的疾病通常是自限性的，但可能发展成播散的感染。播散的肺球孢子菌病因为在肺部广泛扩散而引起更严重的排痰性咳以及气管支气管的淋巴结病。全身迹象包括对抗生素无反应的波动性发热、抑郁症、虚弱、厌食和体重减轻。如上所示，粗球孢子菌可扩散到肺树以外而经过淋巴管或血液侵袭体内任何器官和系统。

狗的球孢子菌病发生的平均年龄例如据报道为 1.5 - 4.0 年；雄性更可能受感染。狩猎的狗（猎狗）、柏塞狗 (Boxers) 和德国种短毛猎犬特别容易发生球孢子菌病。

确证的溪谷热病例已见于狗、猫、马、牛、美洲驼和其它物种，包括海洋哺乳动物。狗的临床发病率显得高于猫或所述其它物种。

生活在该地方病区的人们约有百分之六十也可能不严重地感染该病。对于人类患者来说，溪谷热象重感冒或流感。只有约百分之五受感染的人病得需要治疗。幸好该真菌的组织阶段通常不从受感染的人或动物直接传染给其他人或动物。

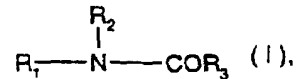
目前兽医还没有疫苗或预防疗法。因此疫苗在预防中远非有效。关于温血动物球孢子菌病的现有疗法包括系统抗真菌化疗。例如，咪唑类如酮康唑和伊曲康唑被用于治疗狗和猫的球孢子菌病。此外，已证实脂质体胶囊化的两性霉素 B 在不能耐受经口咪唑疗法的狗的球孢子菌病的治疗中安全而有效。然而，粗球孢子菌对两性霉素 B 的抗性比对其它系统性真菌病药剂更大。

鉴于目前可行的治疗期间不时产生的患者耐性和药物抗性问题，仍需用于治疗温血动物中粗球孢子菌感染和由这类感染牵涉的相关疾病（包括球孢子菌病）的新化疗剂和方法。

现已意外地发现，某些酰基脲类化合物适用于治疗或预防温血动物粗球孢子菌感染以及治疗、预防或减轻由这类感染牵涉的病况、疾病或综合征。这些化合物因其对于温血动物的安全性和系统作用方式而具有优势。

本发明的方法包括，给需要治疗或预防粗球孢子菌感染的温血动物

施用抗真菌有效量的下式所示化合物:



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如下文的定义。

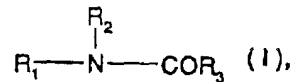
如上面指出的那样, 本发明涉及治疗或预防温血动物粗球孢子菌感染的方法。

本发明还涉及用于治疗或预防温血动物粗球孢子菌感染的式 (I) 或优选为下文的 (II) 所示的酰基脲或者其药理学上或农学上可接受的盐。

本发明进一步优选的方面涉及用于治疗或预防狗或猫的球孢子菌病的式 (I) 或优选为下文的 (II) 所示的酰基脲或者其药理学上或农学上可接受的盐。

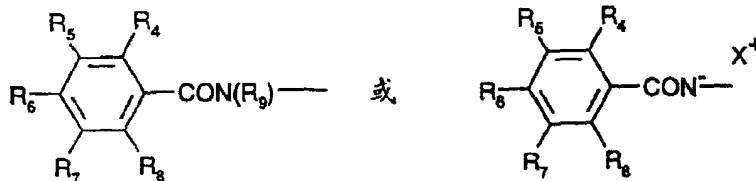
本发明的一个重要方面在于制备药物组合物, 它包括作为活性组分用于治疗或预防所述感染的至少一种所述式 (I) 或优选为 (II) 的酰基脲。

适用于本发明方法中的酰基脲化合物包括下列式 I 的化合物



其中

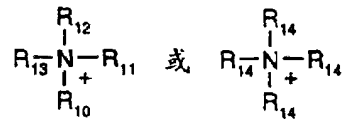
R_1 是未取代的或取代的苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或吡嗪基; R_2 是氢或 $C_1 - C_6$ 烷基; R_3 是



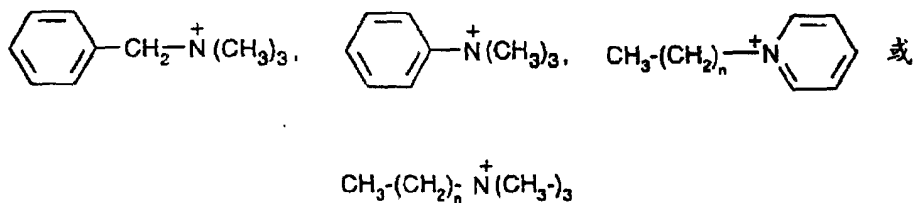
R_4 至 R_8 各自独立地是氢、卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 卤代烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 卤代烷氧基或 $C_1 - C_6$ 烷硫基; R_9 是氢或 C_1

- C₆烷基; 且 X⁺是药理学上或农学上可接受的无机或有机阳离子。

在式(I)的化合物中, 合适的无机阳离子(X⁺)例如有碱金属和碱土金属阳离子; 合适的有机阳离子(X⁺)例如具有下组特征



式中, R₁₀至R₁₃各自独立地是氢、C₁-C₂₀烷基、苄基或苯基; 且R₁₄是氢或C₁-C₂₀烷基, 如H₄N⁺、(CH₃)₄N⁺、(C₂H₅)₄N⁺、(n-C₃H₇)₄N⁺、(i-C₃H₇)₄N⁺、(n-C₄H₉)₄N⁺,

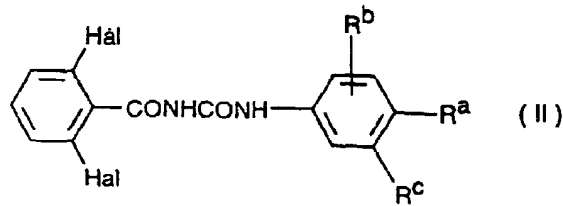


n是8至15的值。

式(I)酰基脲的其它药理学上或农学上可接受的盐也是所期望的。

例如, 那些具有碱性中心的式(I)化合物能形成酸加合盐, 特别是药理学上可接受的盐。这些盐是下列物质形成的, 例如与无机酸如硫酸、磷酸或氢卤酸, 或者与有机羧酸如(C₁-C₄-)链烷羧酸, 它们例如是未取代的或是被卤素取代的, 例如乙酸, 例如饱和的或不饱和二元羧酸如草酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或对苯二甲酸, 例如羟基羧酸如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸, 例如氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸, 苯甲酸, 或者与有机磷酸如(C₁-C₄-)链烷磷酸或芳基磷酸, 它们是未取代的或被例如卤素取代的, 如甲磷酸或甲苯磷酸。

用于本方法的特别优选的化合物是下式所示的苯甲酰脲化合物:



其中 Hal 独立地是氯、溴或氟； R^a 是氢、氯、溴、氟、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、2-氯-1,1,2-三氟乙氧基、2-溴-1,1,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、或 1,1,2,3,3,3-六氟丙-1-氧基； R^b 是氢或氯；且 R^c 是氢、氯、5-三氟甲基吡啶-2-基氧基、或 3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧基； R^a 和 R^c 的至少一个不是氢；及其药学上或农学上可接受的盐。

优选的亚组是其中 Hal 是氟，而 R^a 和 R^b 中之一是醚基的那些。所以第一个优选的亚组是式 (II) 的苯甲酰脲，其中 R^a 是氢、甲基或氯， R^b 是氢， R^c 是 5-三氟甲基吡啶-2-基氧基或 3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧基。

第二个优选的亚组是式 (II) 的苯甲酰脲，其中 R^a 是 2-氯-1,1,2-三氟甲氧基、2-溴-1,1,2-三氟甲氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基或 1,1,2,3,3,3-六氟丙-1-氧基， R^b 是氯，且 R^c 是氯，即是 N-(2,6-二氟苯甲酰基)-N'-(3,6-二氯-4- R^a -苯基)脲或 N-(2,6-二氟苯甲酰基)-N'-(3,5-二氯-4- R^a -苯基)脲。

特别优选的各化合物的代表性实例有：

N-(2,6-二氟苯甲酰基)-N'-[3-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)-4-溴苯基]脲，

N-(2,6-二氟苯甲酰基)-N'-[3-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)-4-甲基苯基]脲，

N-(2,6-二氟苯甲酰基)-N'-[3-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)-4-氯苯基]脲，

N-(2,6-二氟苯甲酰基)-N'-[3-(3-氯-5-三氟甲基吡啶-2-基氧基)-4-氟苯基]脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 溴苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 甲基苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 氯苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 氟苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (2 - 氯 - 1, 1, 2 - 三氟 - 1 - 乙氧基) 苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (2 - 氯 - 1, 1, 2 - 三氟 - 1 - 乙氧基) 苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - 六氟丙 - 2 - 氧基) 苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - 六氟丙 - 1 - 氧基) 苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - 六氟丙 - 1 - 氧基) 苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (2 - 溴 - 1, 1, 2 - 三氟乙氧基) 苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (2 - 溴 - 1, 1, 2 - 三氟乙氧基) 苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 2 - 四氟乙氧基) 苯基] 脲, 以及

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 2 - 四氟乙氧基) 苯基] 脲。

按本发明, 给温血动物宿主施用至少一种酰基脲化合物是用数种应用形式实现的, 例如通过经口施用调制的活性组分。此时, 术语“调制的”表示呈粉末、片剂、粒状、胶囊、乳剂、泡沫等形式。制剂不需直接给动物施用; 可就便将它与动物饲料混合。

本发明的方法还考虑了通过施用与一种或多种已知的抗真菌剂或真菌病剂结合的至少一种酰基脲而治疗或预防温血动物的粗球孢子菌感染。合适的混合配合物包括咪唑类如酮康唑和伊曲康唑以及化合物两性霉素 B。

可按本发明方法治疗的代表性温血动物宿主包括人和家养动物如牛、马、绵羊、山羊、家禽、猪、狗、猫以及动物园动物。

为了预防或治疗宿主温血动物的粗球孢子菌感染而有效地施用式 (I) 或 (II) 的酰基脲化合物的时间、方式和比率可在宽范围内变化。治疗上有效量的酰基脲化合物可以约 0.01 ~ 约 1000mg/kg 动物体重的比率施用给宿主动物。对于给定动物的最佳比率必须单独确定，但通常发现在多数情况下，最适比率是在约 0.25 ~ 约 100mg/kg 宿主动物体重的范围内。对于给定实例的最适比率例如取决于于这些因素，例如特定的酰基脲化合物的活性，粗球孢子菌感染的程度，是否伴随预防方案，施用的方法，以及受治疗的宿主动物的健康状况。以每天、每周、每两周和每月的间隔定时地重复剂量。施药的最合适间隔必须逐例确定。

至于治疗具体疾病如球孢子菌病，通常发现酰基脲 (I) 或 (II) 的最适剂量比率是在每天约 1 ~ 约 20mg/kg 宿主动物体重的范围内，更具体是每天约 2.5 ~ 约 12mg/kg。由临床症状严重程度而定，治疗可持续数周或数月。

在一个实施方案中，便利地施用式 (I) 或 (II) 的酰基脲的剂量是基于宿主动物为约 0.01 ~ 800，优选约 0.5 ~ 200，更优选 1 ~ 30，最优选 2.5 ~ 12mg/kg 体重，以经口施药为优选。定时施药的良好剂量通常是在 1 ~ 100mg/kg 宿主动物体重的范围内。

式 (I) 和 (II) 的酰基脲的总剂量可因动物属的不同而改变，甚至可在同一属的动物内变化，因为所述剂量尤其取决于动物的重量和体质，粗球孢子菌感染的程度或严重性以及预防粗球孢子菌的季节期。

按本发明的方法，预防或治疗宿主温血动物的粗球孢子菌感染

是这样实现的，即给这类宿主温血动物通过经口、经皮或其它非肠道方法施用至少一种式(I)的酰基脲化合物。应用栓剂施药也被考虑。

经口施药可呈片剂、胶囊、砖形盐块(lick-stones)、大药丸、饮用水或颗粒的形式。非肠道施药可通过注射、植入或经皮用药的方法来完成。

除了含常用于制剂领域中的辅剂外，经口施用的组合物当然还可包含能刺激动物随意摄取的其它添加剂如合适的香料或调味剂。

由于其简单性，所以经口施药是本发明的优选目标之一。另一种施药方式是非肠道用药，例如通过皮下、静脉内或肌内注射或者通过呈植入物或其它储存制剂形式的持续作用制剂。

经口施药的方法包括但不限于这样的化合物，即预先混入狗和猫食的，加入饼干或加工物中的，可咀嚼的片剂，水溶性胶囊或片剂，用滴管加入水中的水溶性化合物或以任意形式加到狗食上的物质。植入物包括应用于动物中以释放酰基脲化合物而控制粗球孢子菌感染的任意装置。

经皮施药可便利地通过皮下、皮肤、肌内以及甚至静脉内应用可注射的制剂而实现。可应用常规的针型注射装置以及无针的空气鼓风注射装置(needle-less air-blast injection devices)。

可通过合适的制剂延迟或持续使活性成分渗透通过动物的活组织。例如可应用相当难溶的化合物。此时，该化合物很小的溶解性引起持续作用，因为动物体液在任意时刻只能溶解少量的该化合物。活性成分的持续作用还可通过将该化合物配入物理上抑制溶解的基质而获得。将配制的基质注射入体内使它作为存储站保持，该化合物从存储站缓慢地溶解。

现在本领域已知的基质制剂是在蜡状半固体物如植物蜡和高分子量聚乙二醇中配制的。很有效的持续作用是通过将含活性成分之一的植入物引入动物而达到的。这类植入物是目前兽医领域中熟知的，通常由含硅橡胶构成。活性成分通过固体橡胶植入物分散或

含于空心植入物内。必须谨慎选择活性成分，它应可溶于构成植入物的橡胶，因为它通过先溶于该橡胶然后从橡胶渗出进入受治疗动物的体液而被分散的。

活性成分从植入物释放的速率，进而植入物保持有效的时间长度，是通过适当调节植入物中该化合物的浓度、该植入物的外部面积以及构成该植入物的聚合物配方而准确控制的。

通过植入物来施用活性成分是又一个特别有用的实施方案。这种施药是高度经济而有效的，因为适当地设计的植入物可维持宿主动物组织中恒定的该化合物浓度。可设计长达数月地提供化合物并容易插入动物的植入物。插入植入物后，不再需要处理该动物或挂念剂量。

在动物饲料中配制兽医用添加剂是人们极为熟悉的技术。通常先将该化合物配制成预混合物，其中活性成分被分散在液体或粒状固体载体中。该预混合物每公斤可便利地包含约 1 ~ 800g 化合物，这由饲料中所需浓度而定。正如本领域中已知的那样，许多活性成分可被动物饲料中的组分水解或降解。这类化合物在加入预混合物之前惯常被配制在保护性基质如明胶中。

在本发明的方法中，酰基脲一般不以纯形式应用，而优选以组合物形式应用，组合物中除了包含该活性成分外，还含有宿主动物耐受的应用促进剂。

然而，这些额外的措施不是绝对需要的。应用于本发明方法中的组合物通常含 0.1 ~ 99wt %、优选 0.1 ~ 95wt % 的苯甲酰脲，以及 99.9 ~ 1wt %、优选 0.1 ~ 25wt % 的固态或液态无毒辅剂，包括 0 ~ 25wt %、优选 0.1 ~ 25wt % 的无毒表面活性剂。

商品优选是作为浓缩物配制的，但用户一般会使用稀的配制物。

该组合物还可包含其它成分，例如稳定剂、消泡剂、粘度调节剂、粘合剂、增粘剂以及用于达到特定效果的其它活性成分。

兽医实践中已知的适于经口、非肠道或通过植入物施用的物质可用作制剂助剂。下面引用了一些实例。

合适的载体尤其有填料，例如糖类如乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇，纤维素制剂和/或磷酸钙如磷酸三钙或磷酸氢钙，还有粘合剂，例如淀粉糊，如应用玉米、小麦、稻或马铃薯淀粉，明胶，黄耆胶，甲基纤维素和/或如果需要的话应用崩解剂，例如上述淀粉，还有羧甲基淀粉，交联的聚乙烯吡咯烷酮，琼脂，藻酸或其盐如藻酸钠。辅剂尤其是流动调节剂和润滑剂，例如硅石，滑石，硬脂酸或其盐如硬脂酸镁或硬脂酸钙，和/或聚乙二醇。可提供具有合适的包衣的糖衣丸芯，该包衣应能耐胃液，例如浓的糖溶液，其中可包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛，或者溶于合适的有机溶剂或溶剂混合物的硝基纤维素，或者，为生产耐胃液的包衣，用合适的纤维素制剂的溶液如乙酰纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。可将着色剂、调味剂或色素加入片剂或糖衣丸包衣，例如用于鉴别或指示各活性成分的不同剂量。

其它可经口施用的制剂有：装填干物质的胶囊，它由明胶构成；以及软的密封胶囊，它包括明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇。装填干物质的胶囊可包含呈颗粒形式的活性成分，例如与下列物质掺合，填料如乳糖，粘合剂如淀粉，和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁，以及任选的稳定剂。在软胶囊中，活性成分优选溶于或悬浮于合适的液体，例如脂油、石蜡油或液态聚乙二醇，还可加有稳定剂。特别优选的是这种胶囊，即不用咀嚼就容易被咬穿或吞咽的胶囊。

特别适于非肠道施药的是呈水溶性形式如水溶性盐的活性成分的水溶液，以及该活性成分的悬浮液，例如相应的油状注射悬浮液，如合适的亲脂性溶剂或载体，例如脂油如麻油，或者合成脂肪酸酯如油酸乙酯，或甘油三酯，或者含水的注射悬浮液，它含增粘物质如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇和/或葡聚糖，以及任选还有稳定剂。

本发明的制剂可用本来已知的方法制备，例如通过常规的混合、造粒、成型、溶解或冻干方法。例如，供经口施药的药剂可这样获得：将活性成分与固态载体结合，任选将所得混合物粒化，在

加入合适的辅剂后如果需要的话或必要时，加工该混合物或颗粒而形成片或糖衣丸芯。

下述实施例阐述了上文所述的本发明，但不是以任何方式限制它的范围。在这些实施例中，活性成分可包括下列任意种：

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (3 - 氯 - 5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 溴苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (3 - 氯 - 5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 甲基苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (3 - 氯 - 5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 氯苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (3 - 氯 - 5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 氟苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 溴苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 甲基苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 氯苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3 - (5 - 三氟甲基吡啶 - 2 - 基氧基) - 4 - 氟苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (2 - 氯 - 1, 1, 2 - 三氟乙氧基) 苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (2 - 氯 - 1, 1, 2 - 三氟乙氧基) 苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - 六氟丙 - 2 - 氧基) 苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - 六氟丙 - 1 - 氧基) 苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氟苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (2 - 溴 - 1, 1, 2 - 三氟乙氧基) 苯基] 脲，

N - (2, 6 - 二氯苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (2 - 溴 - 1, 1, 2 - 三氟乙氧基) 苯基] 脲,

N - (2, 6 - 二氯苯甲酰基) - N' - [3, 5 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 2 - 四氟乙氧基) 苯基] 脲, 以及

N - (2, 6 - 二氯苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 2 - 四氟乙氧基) 苯基] 脲.

实施例 1

含 25mg 活性成分的片剂可这样制备:

组分 (对于 1000 片)

活性成分	25.0g
乳糖	100.7g
小麦淀粉	7.5g
聚乙二醇	
(mol. wt. 6000)	5.0g
滑石	5.0g
硬脂酸镁	1.8g
软化水	足量

制备

使所有固体组分先通过网眼宽度为 0.6mm 的筛。然后将活性成分、乳糖、滑石、硬脂酸镁和一半淀粉混合。将另一半淀粉悬浮于 40ml 水, 将该悬浮液加入煮沸的聚乙二醇于 100ml 水中的溶液。将所得淀粉糊加到主批料中, 如果需要的话加入水, 将该混合物造粒。在 35℃ 下将颗粒干燥一夜, 使颗粒通过网眼宽度为 1.2mm 的筛, 压成直径约为 6mm、两面凹的片。

实施例 2

这样制备含 0.02g 活性成分的片剂:

组分

活性成分	200.00g
乳糖	290.80g
马铃薯淀粉	24.70g

硬脂酸	10.00g
滑石	200.00g
硬脂酸镁	2.50g
胶态硅石	32.00g
乙醇	足量

将活性成分、乳糖和 194.70g 马铃薯淀粉的混合物用硬脂酸的乙醇溶液润湿，再过筛造粒。干燥后，掺合余下的马铃薯淀粉、滑石、镁盐和胶态硅石，并将该混合物压成 0.1g 的片，如果需要的话，可为它们提供分割槽 (breaking grooves) 以便更细地调节剂量。

实施例 3

含 0.025g 活性成分的胶囊可这样制备：

组分（对于 1000 个胶囊）

活性成分	25.00g
乳糖	249.00g
明胶	2.00g
玉米淀粉	10.00g
滑石	15.00g
水	足量

将活性成分与乳糖混合，用明胶的水溶液均匀地润湿该混合物，通过网眼宽度为 1.2 ~ 1.5mm 的筛造粒。将颗粒与干燥的玉米淀粉混合，将滑石以每份 300mg 导入硬明胶胶囊（1 号）。

实施例 4

预混合料（饲料添加剂）：

将 0.25 份重量的活性成分和 4.75 份二代磷酸钙或者陶土、气溶胶或碳酸盐或石灰 (lime) 与 95 份动物饲料均匀地混合。

实施例 5

注射溶液	8 份重量活性成分
	3.6 份乙酸
	88.4 份注射用水

将乙酸和水加到活性成分中,搅拌该混合物直至所有物质都溶解。然后过滤该溶液,用合适的方法灭菌。该溶液的 pH: 5.0。

实施例 6

可乳化的浓缩物: 将 20 份活性成分与 20 份乳化剂(例如烷基芳基聚乙二醇醚与烷基芳基磺酸盐的混合物)以及 60 份溶剂混合直至该溶液完全均匀。通过用水稀释该浓缩物就可获得所需浓度的乳液。

实施例 7

溶液(可用饮用水稀释):

15% 活性成分于 2, 2 - 二甲基 - 4 - 羟甲基 - 1, 3 - 二氧戊环中

10% 活性成分于二甘醇单乙基醚中

10% 活性成分于聚乙二醇 (mol. wt. 300) 中

5% 活性成分于甘油中

实施例 8

可溶性粉末: 25 份活性成分
1 份十二烷基硫酸钠
3 份胶态硅石
71 份脲

混合这些组分后将混合物在合适的磨机中精细地研磨。上述混合物中可掺合对该活性成分呈惰性并能被受治疗的动物接受的其它杀生物活性成分或活性剂, 或者无机盐或维生素。

按类似于实施例 1 ~ 9 的配制物中所述的方法可以制备含上述式 (I) 或 (II) 的化合物的相应制剂。

实施例 10

通过经口施用活性成分治疗粗球孢子菌感染:

对于狗临床诊断为球孢子菌病通常是基于如下临床结果, 即持续发热、不适(harsh)、频咳、食欲不振外加异常的肺音。通常在肺门的淋巴结区或肺部的病灶或者在二者中验明放射照片的不透明。该临床诊断进一步通过运用实验血清学试验而证实。通过琼脂

凝胶免疫扩散 (AGID) 测试一种特定的沉淀素抗体, 它是一种 IgM 衍生的抗体。由于 IgM 被认为是多数传染病中第一抗体响应, 它在狗中的存在表明早期或急性感染。IgG 抗体的存在也是由 AGID 鉴定的。然后通过标准的微量滴定补体结合 (CF) 抗体分析法定量分析 IgG 抗体的含量。定量分析滴定度始于血清稀释度为 1:4, 然后 1:8, 1:16, 1:32 至 1:256 或更大。已知人体中该滴定度值与存在的球孢子菌病的严重性呈正比。该基本原理对于狗也一样正确。狗在早期肺感染阶段一般具有 1:32 或更小的滴定度值。

病案研究:

用得自实验结果的阳性沉淀素反应和低到中等的 CF 滴定度表示这些狗。处理该病案的兽医与它们接触以证实所猜测的急性肺感染性质。按如下表 A 和 B 中归纳的方案应用 N - (2, 6 - 二氯苯甲酰基) - N' - [3, 6 - 二氯 - 4 - (1, 1, 2, 3, 3, 3 - 六氟丙 - 1 - 氧基) 苯基] 脲 (lufenurone) 对狗治疗 20 周:

表 A 试验中所用动物的品种、性别、重量和治疗方案

动物编号	剂量(mg/kg/天)	品种	性别	重量(磅)
1	10	BASSET	F	45
2	10	ROTT	M	80
3	10	LAB RET	M	70
4	10	G RET	M	69
5	10	LAB RET	M	73
6	10	LAB RET	F	67
7	10	GRHOUND	M	74
8	10	C SPANL	M	33
9	5	QNSLAND	F	41
10	5	G RET	M	62
11	5	LAB RET	M/N	73
12	5	G SHEP	M	76
13	5	POODLE	F	6
14	5	G RET	F	62
15	5	BASSET	M	54
16	5	MIX	M	30

表 B

动物编号	初始 X 射线*	10 周	16 周	临床迹象结果
1	3	N/C	好转了	正常
2	减少辐射	胸膜损伤	好转了	正常
3	1	好转了	0 消失了	正常
4	3	好转了	好转了	正常 8/30
5	1	1	0	正常
6	未见损伤			
7	3		好转了	干咳/Exer
8				
9	未见到 0(1)			正常 11/14
10	0	N/C	NC	
11	1	1 好转了	大为好转了	正常
12	1	1 好转了	0	正常
13	1	1 好转了	0	正常
14	2	1	好转了	正常
15	2	N/C	适度好转了	正常
16			正常	

*X 射线给出从 0 (未损伤) 至 3 (严重损伤) 的目视级别

综合上述数据揭示了, 患有临床可观察到的球孢子菌病的、粗球孢子菌感染的狗在接受本发明方法的治疗后基本上具有正常的临床迹象。

这一积极结果启示, 某些酰基脲类化合物、优选为式 (I) 或 (II) 的那些、最优选为本文尤其作为特别优选的各化合物实例列举的代表性化合物, 具有成功治疗溪谷热的很好前景。