



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101102785 B

(45) 授权公告日 2011. 05. 18

(21) 申请号 200580046655. 1

(22) 申请日 2005. 11. 03

(30) 优先权数据

102004055316. 5 2004. 11. 16 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 07. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/011748 2005. 11. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02006/053641 DE 2006. 05. 26

(73) 专利权人 拜尔动物保健有限责任公司

地址 德国莱沃库森

(72) 发明人 T·巴克 J·坦兹勒

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘维升 李连涛

(51) Int. Cl.

A61K 38/15(2006. 01)

A61P 33/00(2006. 01)

(56) 对比文件

US 6369028 B1, 2002. 04. 09, 摘要, 说明书第  
20 栏第 3 段, 第 21 栏第 6 段.

US 5821222 A, 1998. 10. 13, 摘要, 说明书第  
27 栏第 3 段, 第 28 栏倒数第 5 段.

EP 1142577 A2, 2001. 10. 10, 摘要.

审查员 刘树柏

权利要求书 1 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

防止体内寄生虫垂直感染

(57) 摘要

本发明涉及杀体内寄生虫缩肽类用于生产药  
物的用途, 该药物用于防止被体内寄生虫垂直感  
染。

1. 杀体内寄生虫缩肽用于生产药物的用途,该药物用于防止狗被体内寄生虫垂直感染,其中杀体内寄生虫缩肽是 emodepside。

## 防止体内寄生虫垂直感染

[0001] 本发明涉及杀体内寄生虫缩肽类用于生产药物的用途,该药物用于防止被体内寄生虫垂直感染。

[0002] 环状缩肽 PF1022,和它抵抗体内寄生虫的作用已公开在 EP-A382 173 中。专利申请 EP-A 626 376 ;EP-A 626 375 和 EP-A 644 883 涉及其它环状缩肽和它们的杀体内寄生虫作用,

[0003] 包括吡喹酮或依西太尔和环状缩肽的杀体内寄生虫组合物描述在 EP 662 326 中。

[0004] 众所周知,在口服、胃肠外或透皮施用之后,这些组合物在所牵涉的动物中具有抵抗体内寄生虫的作用。然而,先前不知道的是,这些活性化合物也能够防止在动物的后代中的垂直感染。

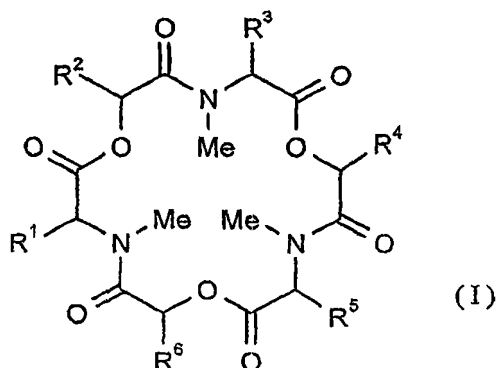
[0005] 本发明因此涉及:

[0006] 用于生产药物的杀体内寄生虫缩肽的用途,该药物用于防止被体内寄生虫垂直感染。

[0007] 缩肽与肽类似但与后者的区别在于一个或多个  $\alpha$ -氨基酸构造单元被  $\alpha$ -羟基羧酸构造单元替代。根据本发明,优选的是使用具有 18 到 24 个环原子,尤其具有 24 个环原子的环状缩肽。

[0008] 具有 18 个环原子的缩肽包括通式 (I) 的化合物;

[0009]



[0010] 其中

[0011]  $R^1$ 、 $R^3$  和  $R^5$  彼此独立地是氢,具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基,羟烷基,链烷酰基氧基烷基,烷氧基烷基,芳氧基烷基,巯基烷基,烷基巯基烷基,烷基亚磺酰基烷基,烷基磺酰基烷基,羧基烷基,烷氧基羰基烷基,芳基烷氧基羰基烷基,氨基甲酰基烷基,氨基烷基,烷基氨基烷基,二烷基氨基烷基,胍基烷基,它们能够任选地被一个或两个苄基-氧基羰基或被一个、两个、三个或四个烷基取代,烷氧基羰基氨基烷基,9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)氨基烷基,链烯基,环烷基,环烷基烷基和任选取代的芳基烷基,其中可以提及的取代基是卤素,羟基,烷基和烷氧基,

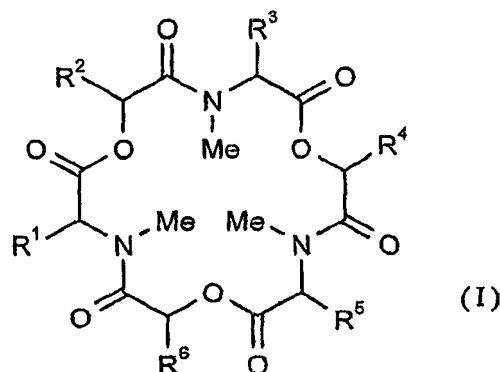
[0012]  $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^6$  彼此独立地是氢,具有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基,羟烷基,巯基烷基,链烷酰基氧基烷基,烷氧基烷基,芳氧基烷基,烷基巯基烷基,烷基亚磺酰基烷基,烷

基磺酰基烷基,羧基烷基,烷氧基羰基烷基,芳基烷氧基羰基烷基,氨基甲酰基烷基,氨基烷基,烷基氨基烷基,二烷基氨基烷基,烷氧基羰基氨基烷基,链烯基,环烷基,环烷基烷基和任选取代的芳基或芳基烷基,其中可提及的取代基是卤素,羟基,烷基和烷氧基,

[0013] 和它们的光学异构体和外消旋物。

[0014] 优选的是通式 (I) 的化合物

[0015]



[0016] 其中

[0017]  $R^1$ 、 $R^3$  和  $R^5$  彼此独立地是直链或支化  $C_1$ - $C_8$  烷基,尤其甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,异戊基,仲戊基,己基,异己基,仲-己基,庚基,异庚基,仲-庚基,叔-庚基,辛基,异辛基,仲-辛基,羟基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其羟甲基,1-羟乙基, $C_1$ - $C_4$ -链烷酰基氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其乙酰氧基甲基,1-乙酰氧基乙基, $C_1$ - $C_4$ -烷氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其甲氧基甲基,1-甲氧基乙基,芳基- $C_1$ - $C_4$ -烷氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其苄氧基甲基,1-苄氧基乙基,巯基  $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其巯基甲基, $C_1$ - $C_4$ -烷硫基- $C_1$ - $C_6$ -烷基类,尤其甲基硫基乙基, $C_1$ - $C_4$ -烷基亚磺酰基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其甲基-亚磺酰基乙基, $C_1$ - $C_4$ -烷基磺酰基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其甲基磺酰基乙基,羧基- $C_1$ - $C_4$ -烷基,尤其羧基甲基,羧基乙基, $C_1$ - $C_4$ -烷氧基羰基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其甲氧基羰基甲基,乙氧基羰基乙基, $C_1$ - $C_4$ -芳基烷氧基羰基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其苄氧基羰基甲基,氨基甲酰基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其氨基甲酰基甲基,氨基甲酰基乙基,氨基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其氨基丙基,氨基丁基, $C_1$ - $C_4$ -烷基氨基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其甲基氨基丙基,甲基氨基丁基, $C_1$ - $C_4$ -二烷基氨基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其二甲基氨基丙基,二甲基氨基丁基,胍基  $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其胍基丙基, $C_1$ - $C_4$ -烷氧基羰基氨基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其叔丁氧基羰基氨基丙基,叔丁氧基羰基氨基丁基,9-苄基-甲氧基羰基(Fmoc)氨基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其9-苄基-甲氧基羰基(Fmoc)氨基丙基,9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)-氨基丁基, $C_2$ - $C_8$ -链烯基类,尤其乙烯基,烯丙基,丁烯基, $C_3$ - $C_7$ -环烷基,尤其环戊基,环己基,环庚基, $C_3$ - $C_7$ -环烷基- $C_1$ - $C_4$ -烷基,尤其环戊基甲基,环己基甲基,环庚基-甲基,苯基- $C_1$ - $C_4$ -烷基,尤其苯基甲基,其能够任选被选自卤素(尤其氟、氯、溴或碘),羟基, $C_1$ - $C_4$ -烷氧基(尤其甲氧基或乙氧基)和  $C_1$ - $C_4$ -烷基(尤其甲基)中的基团取代,

[0018]  $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^6$  彼此独立地是直链或支化  $C_1$ - $C_8$ -烷基,尤其甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,戊基,异戊基,仲戊基,己基,异己基,仲-己基,庚基,异庚基,仲-庚基,叔-庚基,辛基,异辛基,仲-辛基,羟基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其羟甲基,1-羟乙基, $C_1$ - $C_4$ -链烷酰基氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其乙酰氧基甲基,1-乙酰氧基乙基, $C_1$ - $C_4$ -烷氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其甲氧基甲基,1-甲氧基乙基,芳基- $C_1$ - $C_4$ -烷氧基- $C_1$ - $C_6$ -烷基,尤其苄

基氧基甲基, 1- 苄基氧基乙基, 巯基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其巯基甲基,  $C_1-C_4-$  烷巯基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其甲基巯基乙基,  $C_1-C_4-$  烷基亚磺酰基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其甲基亚磺酰基乙基,  $C_1-C_4-$  烷基磺酰基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其甲基磺酰基乙基, 羧基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其羧基甲基, 羧基乙基,  $C_1-C_4-$  烷氧基羰基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其甲氧基羰基甲基, 乙氧基羰基乙基,  $C_1-C_4-$  芳基烷氧基羰基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其苄基氧基羰基甲基, 氨基甲酰基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其氨基甲酰基甲基, 氨基甲酰基乙基, 氨基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其氨基丙基, 氨基丁基,  $C_1-C_4-$  烷基氨基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其甲基氨基丙基, 甲基-氨基丁基,  $C_1-C_4-$  二烷基氨基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其二甲基氨基丙基, 二甲基氨基丁基,  $C_2-C_8-$  链烯基, 尤其乙烯基, 烯丙基, 丁烯基,  $C_3-C_7-$  环烷基类, 尤其环戊基, 环己基, 环庚基,  $C_3-C_7-$  环烷基  $-C_1-C_4-$  烷基, 尤其环戊基甲基, 环己基甲基, 环庚基甲基, 苯基, 苯基  $-C_1-C_4-$  烷基, 尤其苯基甲基, 其能够任选被选自卤素 ( 尤其氟, 氯, 溴或碘 ), 羟基,  $C_1-C_4-$  烷氧基 ( 尤其甲氧基或乙氧基 ) 和  $C_1-C_4-$  烷基 ( 尤其甲基 ) 中的取代基所取代,

[0019] 和它们的光学异构体和外消旋物。

[0020] 特别优选的是通式 (I) 的化合物, 其中

[0021]  $R^1$ 、 $R^3$  和  $R^5$  彼此独立地是直链或支化  $C_1-C_8-$  烷基, 尤其甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 戊基, 异戊基, 仲戊基, 己基, 异己基, 仲-己基, 庚基, 异庚基, 仲-庚基, 辛基, 异辛基, 仲-辛基, 羟基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其羟甲基, 1-羟乙基,  $C_1-C_4-$  链烷酰基氧基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其乙酰氧基甲基, 1-乙酰氧基乙基,  $C_1-C_4-$  烷氧基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其甲氧基甲基, 1-甲氧基乙基, 芳基  $-C_1-C_4-$  烷氧基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其苄基氧基甲基, 1-苄基氧基乙基,  $C_1-C_4-$  烷氧基羰基氨基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其叔丁氧基羰基氨基丙基, 叔丁氧基羰基氨基丁基,  $C_2-C_8-$  链烯基, 尤其乙烯基, 烯丙基,  $C_3-C_7-$  环烷基, 尤其环戊基, 环己基, 环庚基,  $C_3-C_7-$  环烷基  $-C_1-C_4-$  烷基, 尤其环戊基甲基, 环己基甲基, 环庚基甲基, 苯基  $-C_1-C_4-$  烷基, 尤其苯基甲基, 其能够任选被一个或多个选自以上指定的那些中的相同或不同基团所取代,

[0022]  $R^2$ ,  $R^4$  和  $R^6$  彼此独立地是直链或支化  $C_1-C_8-$  烷基, 尤其甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 仲戊基, 己基, 异己基, 仲-己基, 庚基, 异庚基, 仲-庚基, 叔-庚基, 辛基, 异辛基, 仲-辛基, 羟基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其羟甲基, 芳基  $-C_1-C_4-$  烷氧基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其苄基氧基甲基, 1-苄基氧基乙基, 羧基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其羧基甲基, 羧基乙基,  $C_1-C_4-$  烷氧基羰基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其甲氧基羰基甲基, 乙氧基羰基乙基,  $C_1-C_4-$  芳基-烷氧基羰基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其苄氧基羰基甲基,  $C_1-C_4-$  烷基氨基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其甲基氨基丙基, 甲基氨基丁基,  $C_1-C_4-$  二烷基氨基  $-C_1-C_6-$  烷基, 尤其二甲基氨基丙基, 二甲基氨基丁基,  $C_2-C_8-$  链烯基, 尤其乙烯基, 烯丙基, 丁烯基,  $C_3-C_7-$  环烷基, 尤其环戊基, 环己基, 环庚基,  $C_3-C_7-$  环烷基  $-C_1-C_4-$  烷基类, 尤其环戊基甲基, 环己基甲基, 环庚基甲基, 苯基, 苯基  $-C_1-C_4-$  烷基, 尤其苯基甲基, 其能够任选被一个或多个的选自以上指定的那些中的相同或不同基团取代,

[0023] 和它们的光学异构体和外消旋物。

[0024] 非常特别优选的是通式 (I) 的化合物, 其中

[0025]  $R^1$ 、 $R^3$  和  $R^5$  彼此独立地是直链或支化  $C_1-C_8$  烷基, 尤其甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 戊基, 异戊基, 仲戊基, 己基, 异己基, 仲-己基, 庚基, 异庚基, 仲-庚基,

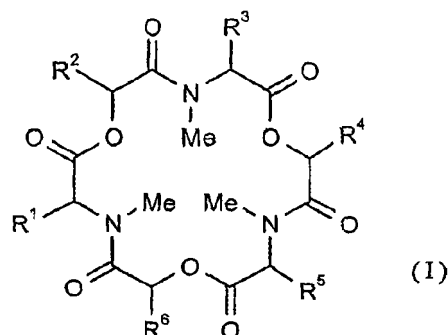
辛基, 异辛基, 仲-辛基,  $C_2-C_8$ -链烯基, 尤其烯丙基,  $C_3-C_7$ -环烷基- $C_1-C_4$ -烷基, 尤其环己基甲基, 苯基- $C_1-C_4$ -烷基类, 尤其苯基甲基,

[0026]  $R^2$ 、 $R^4$  和  $R^6$  彼此独立地是直链或支化  $C_1-C_8$ -烷基, 尤其甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 戊基, 异戊基, 仲戊基, 己基, 异己基, 仲-己基, 庚基, 异庚基, 仲-庚基, 辛基, 异辛基, 仲-辛基,  $C_2-C_8$ -链烯基, 尤其乙烯基, 烯丙基,  $C_3-C_7$ -环烷基- $C_1-C_4$ -烷基, 尤其环己基甲基, 苯基- $C_1-C_4$ -烷基, 尤其苯基甲基, 其能够任选被一个或多个的选自以上指定的那些中的相同或不同基团所取代,

[0027] 和它们的光学异构体和外消旋物。

[0028] 详细地, 可以提到通式 (I) 的下列化合物, 其中基团  $R^1$  到  $R^6$  具有下列含义:

[0029]



[0030]

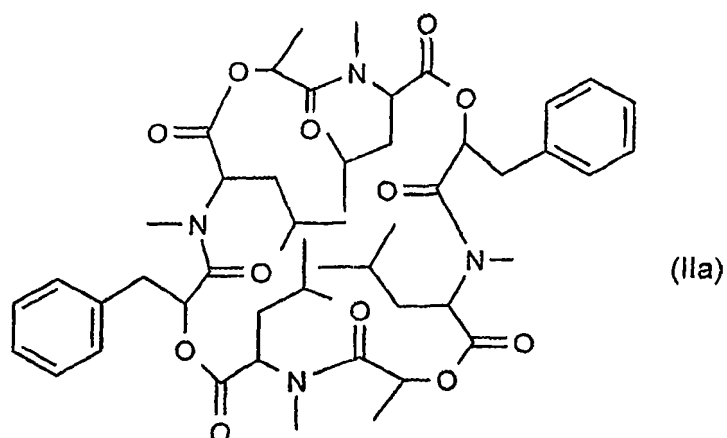
| $R^1$                                | $R^2$                                | $R^3$                                | $R^4$              | $R^5$                                  | $R^6$                                |
|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|--------------------------------------|
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -环己基                                 | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -Me                                  |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -环己基                                 | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -环己基                                 |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -CH <sub>2</sub> -Phe                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -Me                                  |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -CH <sub>2</sub> -Phe                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -CH <sub>2</sub> -Phe                |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -Me                                  |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me |
| -CHMe <sub>2</sub>                   | -CH <sub>2</sub> -Phe                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -Me                                  |
| -CH <sub>2</sub> -Phe                | -CHMe <sub>2</sub>                   | -CH <sub>2</sub> -Phe                | -CHMe <sub>2</sub> | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -CHMe <sub>2</sub>                   |
| -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>   | -CH <sub>2</sub> -Phe                | -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>   | -Me                | -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>     | • CH <sub>2</sub> -Phe               |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me | -Me                                  | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -Me                                  |
| -CHMe <sub>2</sub>                   | -Me                                  | -CHMe <sub>2</sub>                   | -Me                | -CHMe <sub>2</sub>                     | -Me                                  |
| -CH <sub>2</sub> -Me                 | -Me                                  | -CH <sub>2</sub> -Me                 | -Me                | -CH <sub>2</sub> -Me                   | -Me                                  |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me | -Me                                  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me | -Me                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me   | -Me                                  |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me | -Me                                  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me | -Me                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me   | -Me                                  |
| -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | -Me                                  | -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | -Me                | -(CH <sub>2</sub> )-CH=CH <sub>2</sub> | -Me                                  |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                                  | • CHMeCH <sub>2</sub> Me             | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -CH <sub>2</sub> -Me                 |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                                  | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                                  | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                                  | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                | -CH <sub>2</sub> Me                    | -Me                                  |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -Me                                  | • CHMeCH <sub>2</sub> Me             | -Me                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me   | -Me                                  |
| -环己基                                 | -Me                                  | -环己基                                 | -Me                | • 环己基                                  | -Me                                  |
| -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>   | • 环己基                                | -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>   | -Me                | -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>     | • 环己基                                |
| -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>   | -环己基                                 | -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>   | -Me                | -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>     | -Me                                  |
| -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -CHMe <sub>2</sub>                   | -CHMeCH <sub>2</sub> Me              | -CHMe <sub>2</sub> | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -Me                                  |
| -CH <sub>2</sub> -Phe                | -Me                                  | -CH <sub>2</sub> -Phe                | -Me                | -CH <sub>2</sub> -Phe                  | -Me                                  |
| -环己基                                 | -Me                                  | -环己基                                 | -Me                | -环己基                                   | -Me                                  |

|                                        |                    |                                        |                    |                                        |     |
|----------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|--------------------|----------------------------------------|-----|
| -CHMe <sub>2</sub>                     | -CHMe <sub>2</sub> | -CHMe                                  | -Me                | -CHMe <sub>3</sub>                     | -Me |
| -CHMe <sub>2</sub>                     | -CHMe <sub>2</sub> | -CHMe <sub>2</sub>                     | -CHMe <sub>2</sub> | -CHMe <sub>2</sub>                     | -Me |
| -CH <sub>2</sub> -Me                   | -CHMe <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> Me                    | -Me                | -CH <sub>2</sub> -Me                   | -Me |
| -CH <sub>2</sub> -Me                   | -CHMe <sub>2</sub> | -CHMe <sub>2</sub>                     | -CHMe <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> -Me                   | -Me |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me   | -CHMe <sub>2</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me   | -Me                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me   | -Me |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me   | -CHMe <sub>2</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me   | -CHMe <sub>2</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me   | -Me |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me   | -CHMe <sub>2</sub> | • (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me  | -Me                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me   | -Me |
| -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me   | -CHMe <sub>2</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me   | -CHMe <sub>2</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me   | -Me |
| -CH <sub>2</sub> -CH = CH <sub>2</sub> | -CHMe <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH = CH <sub>2</sub> | -Me                | -CH <sub>2</sub> -CH = CH <sub>2</sub> | -Me |
| -CH <sub>2</sub> -CH = CH <sub>2</sub> | -CHMe <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH = CH <sub>2</sub> | -CHMe <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> -CH = CH <sub>2</sub> | -Me |
| -Me                                    | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -Me                | -CH <sub>2</sub> -Me                   | -Me |
| -Me                                    | -Me                | -CHMeCH <sub>2</sub> Me                | -Me                | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me   | -Me |

[0031] Me = 甲基 ;Phe = 苯基

[0032] 可以提到的其它缩肽是化合物 PF1022, 它已公开在 EP-0S382173 中, 它具有下面通式 (IIa) :

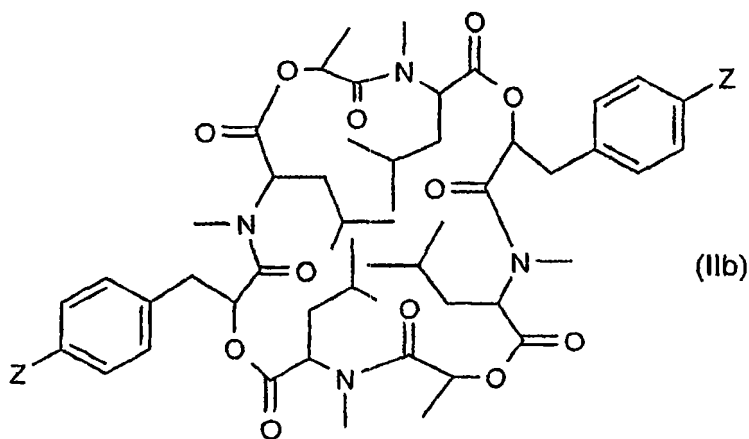
[0033]



[0034] 另外, 可以提到的缩肽是公开在 PCT 专利申请 W093/19053 中的化合物。

[0035] 特别可以提到公开在 W093/19053 中和具有下面通式 (IIb) 的化合物 :

[0036]

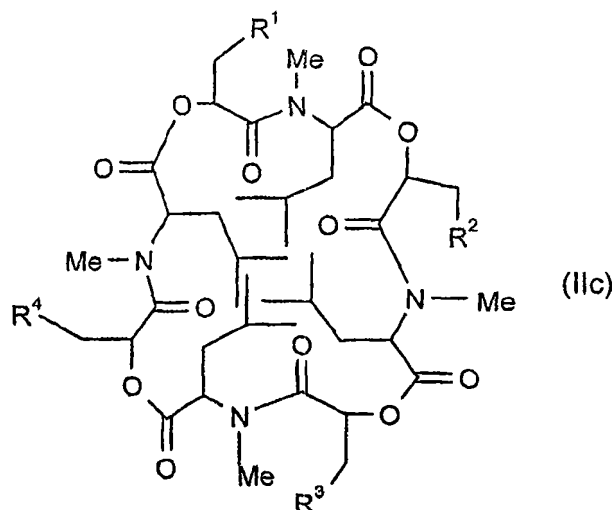


[0037] 其中

[0038] Z 是 N- 吗啉基, 氨基, 单或二甲基氨基。

[0039] 也可以提到具有下面通式 (IIc) 的化合物 :

[0040]



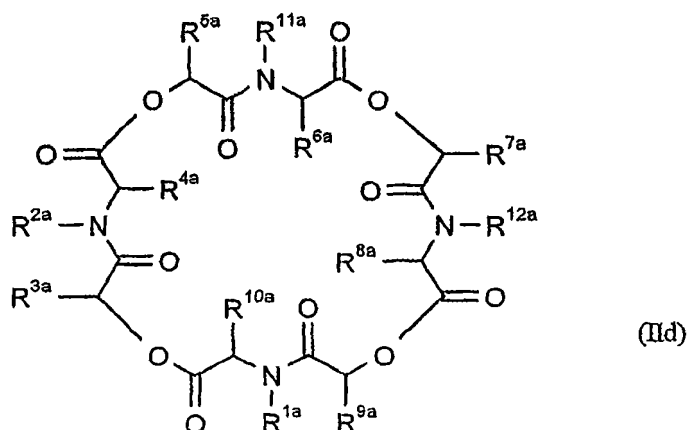
[0041] 其中

[0042]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  和  $R^4$  彼此独立地是氢,  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基或芳基, 尤其苯基, 它任选被羟基、 $C_1$ - $C_{10}$ -烷氧基或卤素取代。

[0043] 通式 (I) 的化合物是已知的并且能够通过使用描述在 EP-A-382173, DE-A4317432, DE-A4317457, DE-A4317458, EP-A-634408, EP-A-718293, EP-A-872481, EP-A-685469, EP-A-626375, EP-A-664297, EP-A-669343, EP-A-787141, EP-A-865498 和 EP-A-903347 中的方法来获得。

[0044] 具有 24 个环原子的环状缩肽还包括通式 (IIId) 的化合物

[0045]



[0046] 其中

[0047]  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  彼此独立地是  $C_{1-8}$ -烷基,  $C_{1-8}$ -卤代基烷基,  $C_{3-6}$ -环烷基, 芳烷基, 芳基,

[0048]  $R^{3a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{9a}$  彼此独立地是氢或直链或支化  $C_{1-8}$ -烷基, 后者能够任选被羟基,  $C_{1-4}$ -烷氧基, 羧基,  $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{COH}) \end{smallmatrix}$ , 羧酰胺,  $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ (-\text{O}-\text{C}-\text{NH}_2) \end{smallmatrix}$ , 咪唑基, 吡啶基, 胍基, -SH 或  $C_{1-4}$ -烷硫基取代, 和另外是能够被卤素, 羟基,  $C_{1-4}$ -烷基,  $C_{1-4}$ -烷氧基取代的芳基或芳烷基,

[0049]  $R^{4a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{8a}$  和  $R^{10a}$  彼此独立地是氢, 直链  $C_{1-5}$ -烷基,  $C_{2-6}$ -链烯基,  $C_{3-7}$ -环烷基, 它



们能够被羟基,  $C_{1-4}$ -烷氧基, 羧基, 羧酰胺, 咪唑基, 吡啶基, 胍基, SH 或  $C_{1-4}$ -烷硫基取代, 并且还可以是被卤素, 羟基,  $C_{1-4}$ -烷基,  $C_{1-4}$ -烷氧基取代的芳基或芳烷基,

[0050] 和它们的光学异构体和外消旋物。

[0051] 优选的是使用通式 (IIId) 的化合物, 其中

[0052]  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  彼此独立地是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正-, 仲-, 叔丁基或苯基, 它们任选被卤素,  $C_{1-4}$ -烷基, OH,  $C_{1-4}$ -烷氧基取代, 并且也是能够任选被对于苯基所提及的基团取代的苄基或苯基乙基; 和

[0053]  $R^{3a}$ - $R^{10a}$  具有上述的含义。

[0054] 特别优选的是使用通式 (IIId) 的化合物, 其中

[0055]  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{11a}$  和  $R^{12a}$  彼此独立地是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基或正-, 仲-, 叔丁基,

[0056]  $R^{3a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{9a}$  是氢, 直链或支化  $C_{1-8}$ -烷基, 尤其甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 正-, 仲-, 叔丁基, 这些基团能够任选被  $C_{1-4}$ -烷氧基 (尤其甲氧基或乙氧基), 咪唑基, 吡啶基或  $C_{1-4}$ -烷硫基 (尤其甲硫基或乙硫基) 所取代, 并且也是能够任选被卤素 (尤其氯) 取代的苯基、苄基或苯乙基。

[0057]  $R^{4a}$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{10a}$  彼此独立地是氢, 甲基, 乙基, 正丙基, 正丁基, 乙烯基, 环己基, 这些基团能够任选地被甲氧基, 乙氧基, 咪唑基, 吡啶基, 甲硫基, 乙硫基取代, 并且也是异丙基, 仲丁基和另外是任选被卤素取代的苯基、苄基或苯基乙基。

[0058] 通式 (IIId) 的化合物也能够通过使用描述在 EP-A-382173, DE-A4317432, DE-A4317457, DE-A4317458, EP-A-634408, EP-A-718293, EP-A-872481, EP-A-685 469, EP-A-626375, EP-A-664 297, EP-A-669 343, EP-A-787 141, EP-A-865 498 和 EP-A-903 347 中的方法来获得,

[0059] 根据本发明非常特别优选的的缩肽是 PF1022A (参见通式 (IIa)) 和 emodepside (PF1022-221, 通式 (IIb) 的化合物, 其中两个 Z 基团是吗啉基)。INN emodepside 是具有以下名称的化合物: 环[(R)-乳酰基-N-甲基-L-亮氨酸-(R)-3-(对-吗啉代苯基)乳酰基-N-甲基-L-亮氨酸基-(R)-乳酰基-N-甲基-L-亮氨酸-(R)-3-(对-吗啉代苯基)乳酰基-N-甲基-L-亮氨酸基。

[0060] 取决于它们的结构, 活性化合物能够以立体异构体形式或作为立体异构体混合物存在, 例如作为对映异构体或外消旋物。立体异构体混合物和纯立体异构体两者根据本发明都能够使用。

[0061] 如果合适, 还可以使用下列物质: 活性化合物与药物学上可接受的酸或碱的盐, 以及活性化合物的溶剂化物 (尤其水合物) 或它们的盐,

[0062] 根据本发明, 该活性化合物能够用于控制致病的体内寄生虫, 这些常见于在人和在畜牧业和动物繁殖中, 对于生产性动物, 育种动物, 动物园动物, 实验室动物, 实验动物和玩赏动物而言。在这方面, 本发明的化合物对于抵抗害虫的全部或各个的发育阶段以及抵抗通常敏感的耐药性生物种是有效的。致病性体内寄生虫的控制是用来减少在生产中的疾病, 死亡率和产率下降 (例如在肉类, 牛奶, 羊毛, 生皮, 蛋等等的生产中), 使得采用该活性化合物有可能实现更简单和更经济的畜牧业。在一般方式中, 致病的体内寄生虫包括绦虫, 吸虫, 线虫, 棘头虫。优选的是使用缩肽控制线虫感染; 下列体内寄生虫可以各个地提及:

[0063] 选自嘴刺目中, 例如: 鞭虫属, 毛细线虫属, 滴虫属和毛线虫属。

[0064] 选自小杆目中,例如: *Micronema* 属和圆线虫属。

[0065] 选自圆线虫目中,例如圆线虫属,三齿属,结节线虫属,毛线属,似六齿线虫属, *Cylindropharynx* 属, *Poteriostomum* 属, *Cyclococercus* spp., *Cylicostephanus* 属, 结节线虫属,夏柏线虫属,冠线虫属,钩口线虫属,钩虫属,仰口属,

[0066] 球头线虫属,比翼线虫属, *Cyathostoma* 属,后圆线虫属,网尾线虫属,米勒线虫属,原圆线虫属,新圆线虫属, *Cystocaulus* 属,肺圆线虫属, *Spicocaulus* 属, *Elaphostrongylus* 属, *Parelaphostrongylus* 属,环体线虫属, *Paracrenosoma* 属,血管圆线虫属, *Aelurostrongylus* 属, *Filaroides* 属, *Parafilaroides* 属,毛圆线虫属,血矛线虫属,胃线虫属,马歇尔线虫属,古柏线虫属,细颈线虫属,猪圆线虫属, *Obeliscoides* 属,鹅裂口线虫属和 *Ollulanus* 属。

[0067] 选自尖尾线虫目中,例如尖尾线虫属,蛲虫属,栓尾线虫属,管状线虫属, *Aspiculuris* 属,和异刺虫属。

[0068] 选自禽蛔虫目中,例如蛔虫属,弓蛔线虫属,弓蛔虫属,副蛔虫属,无饰线虫属,禽蛔虫属和 *Baylisascaris* 属。

[0069] 选自旋尾目中,例如颚口线虫属,泡翼线虫属,吸吮线虫属,筒线虫属,丽线虫属, *Parabronema* 属, *Draschia* 属和龙线虫属。

[0070] 选自丝虫目中,例如冠丝虫属,副丝虫属,腹腔线虫属,罗阿丝虫属,恶丝虫属,光丝虫属,布鲁格丝虫属,吴策线虫属和盘尾丝虫属。

[0071] 选自大刺吻目中,例如 *Filicollis* 属,念珠棘虫属,巨吻棘虫属和 *Prosthenorchis* 属。

[0072] 根据本发明,优选使用活性化合物来抵抗被选自小杆目中(例如圆线虫属)和选自圆线虫目中(例如钩口线虫属)的蠕虫所感染以及抵抗被以上关于禽蛔虫目所提及的蠕虫所感染。特别优选的是使用该活性化合物抵抗弓蛔虫属(例如犬弓蛔虫)。

[0073] 生产和育种动物包括哺乳动物如牛,马,绵羊,猪,山羊,骆驼,水牛,驴,兔,扁角鹿,驯鹿,和毛皮兽如貂,灰鼠和浣熊。

[0074] 实验室和实验动物包括小鼠,大鼠,豚鼠,金黄田鼠,狗和猫。

[0075] 该玩赏动物包括狗和猫。

[0076] 该活性化合物能够以预防或治疗目的使用。非常特别优选的是将该活性化合物用于狗。

[0077] 当根据本发明来使用时,该缩肽被证明可以很好地同时为母畜和后代所容忍,

[0078] 垂直感染指从母畜到后代的转移,这一转移尤其在产前发生(即在母体中)和/或在生乳期发生(即通过奶)。产前感染的防止是特别重要的。

[0079] “产前和生乳期感染的防止”不仅指感染的完全防止;还指不完全的防止,其中感染的风险仅仅减少和/或感染减弱。所渴求的是至少 90% 的功效。

[0080] 该活性化合物可以直接使用或以合适制剂形式使用,其中给药优选是以小肠途径、胃肠外途径或经皮途径(透皮)对母畜进行。

[0081] 该活性化合物通过小肠途径来使用,例如,以下列形式口服:粉剂,栓剂,药片,胶囊剂,浆剂,饮剂,微粒剂,兽用顿服药,大药丸(boli)或加药饲料或饮用水。它们能够以经皮途径使用,例如,以浸渍,喷雾,浴,洗涤,倾倒和点涂药和撒粉。它们能够以胃肠外途径使

用,例如,以注射剂(肌内,皮下,静脉内或腹膜内)的形式或借助于植入物。

[0082] 合适的制剂是:

[0083] 溶液剂如注射溶液,口服溶液,在稀释后口服的浓缩物,在皮肤上或在身体孔穴中使用的溶液,倾倒入的配制剂和凝胶剂;

[0084] 口服或皮肤使用和注射用的乳液和悬浮液剂;半固体制剂;

[0085] 活性化合物插入软膏基质或插入水包油或油包水乳液基础制剂中的配制剂;

[0086] 固体制剂如粉末,预混物或浓缩物,微粒剂,粒剂,药片,大药丸,胶囊剂;气溶胶和吸入物,和含活性化合物的模塑体。

[0087] 注射溶液经过静脉内,肌内和皮下途径使用。

[0088] 通过将活性化合物溶解在合适溶剂中,和如果合适的话,添加如增溶剂,酸,碱,缓冲盐,抗氧化剂和防腐剂来制备注射溶液。溶液通过过滤来灭菌并分成各个等份。

[0089] 可以提到的溶剂是:生理上可容忍的溶剂,如水,醇类,如乙醇,丁醇,苯醇和甘油,烃类,丙二醇,聚乙二醇和 N-甲基吡咯烷酮和它们的混合物。

[0090] 如果合适,该活性化合物也能够溶解在适合于注射的生理上可容忍的植物或合成油中。

[0091] 可以提到的增溶剂是:促进活性化合物溶解在主要溶剂中或防止它沉淀析出的溶剂。实例是聚乙烯吡咯烷酮,聚乙氧基化蓖麻油和聚乙氧基化脱水山梨糖醇酯。

[0092] 防腐剂是:苯醇,三氯丁醇,对-羟基苯甲酸酯和正丁醇。

[0093] 口服溶液直接使用。浓缩物在预先稀释到使用浓度之后口服。按照以上对于注射溶液相关地描述的方法制备口服溶液和浓缩物,有可能不需要在无菌条件下操作。

[0094] 在皮肤上使用的溶液被滴在,涂在,用力擦入,喷洒在或喷雾在皮肤上或由浸渍法(浸泡,浴泡或洗涤)施涂。这些溶液按照对于注射溶液所述的方法来制备。

[0095] 理想的是在制备过程中添加增稠剂。

[0096] 增稠剂是:无机增稠剂,如膨润土,胶体硅酸和单硬脂酸铝,和有机增稠剂,如纤维素衍生物,聚乙烯醇和它们的共聚物,丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

[0097] 凝胶剂被施涂于皮肤上或被涂覆或引入到身体孔穴中。凝胶剂是通过用足够的增稠剂处理那些溶液(按照对于注射溶液所述的方法制备)形成具有软膏状稠度的透明物质而制得。所使用的增稠剂是以上提及的那些。

[0098] 倾倒入式配制剂被倾倒入或喷洒到皮肤的规定范围,其中活性化合物穿透皮肤和系统地起作用或被分散在身体表面上。

[0099] 通过将活性化合物溶解、悬浮或乳化在合适的、皮肤相容性的溶剂或溶剂混合物中来制备倾倒入式配制剂。如果合适的话,添加其它助剂,如着色剂,吸收促进剂,抗氧化剂,光稳定剂,粘合剂。

[0100] 可以提到的溶剂是:水,链烷醇,甘醇,聚乙二醇,聚丙二醇,甘油,芳醇类如苯醇,苯基乙醇和苯氧基乙醇,酯类,如乙酸乙酯,乙酸丁酯和苯甲酸苄基酯,醚,如亚烷基二醇烷基醚,如二丙二醇单甲醚和二甘醇单丁醚,酮类,如丙酮和甲基乙基酮,芳族和/或脂肪族烃,植物油或合成油,DMF,二甲基乙酰胺,N-甲基吡咯烷酮和 2-二甲基-4-氧基亚甲基-1,3-二氧戊环。

[0101] 着色剂是被推荐用于动物的全部着色剂并且它们能够溶解或悬浮。

[0102] 吸收促进剂的例子是 DMSO, 散布油, 如十四烷酸异丙酯, 二丙二醇壬酸酯, 聚硅氧烷油, 脂肪酸酯, 三酸甘油酯和脂肪醇。

[0103] 抗氧化剂是亚硫酸盐或偏亚硫酸氢盐, 如偏亚硫酸氢钾, 抗坏血酸, 丁基羟基甲苯, 丁基羟基茴香醚和生育酚。

[0104] 光稳定剂的例子是选自二苯甲酮类型中的物质或 novantisolicacid,

[0105] 粘合剂的例子是纤维素衍生物, 淀粉衍生物, 聚丙烯酸酯和天然聚合物如藻酸盐和明胶。

[0106] 乳液能够口服, 经皮施用或作为注射剂施用。

[0107] 乳液是油包水型或水包油型。

[0108] 它们是通过将活性化合物溶解在疏水性相中或溶解在亲水性相中和然后将后者与其它相的溶剂一起通过使用合适的乳化剂和如果合适的话其它助剂(如着色剂, 吸收促进剂, 防腐剂, 抗氧化剂, 光稳定剂和粘度提高物质)进行均化而制得。

[0109] 可以提到的疏水性相(油)是: 链烷烃油, 聚硅氧烷油, 天然植物油, 如芝麻油, 杏仁油和蓖麻油, 合成三酸甘油酯, 如辛酸/癸酸甘油二酸酯, 含有 C<sub>8-12</sub> 链长度的植物脂肪酸的三酸甘油酯混合物或其它特别选择的天然脂肪酸, 饱和和不饱和(若合适的话还含有羟基)脂肪酸的偏甘油酯混合物, 以及 C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> 脂肪酸的甘油单酸酯和甘油二酸酯

[0110] 脂肪酸酯如硬脂酸乙酯, 己二酸二正丁基酯, 月桂酸己基酯和壬酸二丙二醇酯, 中等链长度的支化脂肪酸与 C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub> 链长度的饱和脂肪醇的酯, 十四烷酸异丙基酯, 棕榈酸异丙基酯, C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> 链长度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, 如人造的鸭尾腺脂肪, 邻苯二甲酸二丁酯, 己二酸二异丙基酯, 与后者有关的酯混合物, 以及其它,

[0111] 脂肪醇如异十三烷基醇, 2-辛基十二烷醇, 十六烷醇/硬脂醇和油醇。

[0112] 脂肪酸如油酸和它的混合物。

[0113] 可以提到的亲水性相是:

[0114] 水, 醇类如丙二醇, 甘油, 山梨糖醇和它们的混合物。

[0115] 可以提到的乳化剂是: 非离子型表面活性剂, 例如聚氧乙基化蓖麻油, 聚氧乙基化脱水山梨醇单油酸酯, 单硬脂酸脱水山梨糖醇酯, 单硬脂酸甘油酯, 聚氧乙基硬脂酸酯和烷基苯酚多乙二醇醚;

[0116] 两性表面活性剂如二-Na-N-月桂基-β-亚胺基二丙酸盐或卵磷脂;

[0117] 阴离子表面活性剂, 如月桂基硫酸 Na, 脂肪醇醚硫酸盐, 单/二烷基聚乙二醇醚正磷酸酯单乙醇胺盐;

[0118] 阳离子表面活性剂如氯化十六烷基三甲基铵。

[0119] 可以提到的其它助剂物质是: 粘度提高剂和乳液稳定化物质, 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, 食用胶质, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚乙烯醇, 由甲基乙烯基醚和马来酸酐组成的共聚物, 聚乙二醇, 蜡和胶体硅酸, 或所列物质的混合物,

[0120] 悬浮液能够口服, 经皮施用或作为注射剂施用。它们通过将活性化合物悬浮在悬浮用液体中来制备, 如果合适的话还有其它助剂的存在, 如润湿剂, 着色剂, 吸收促进剂, 防腐剂, 抗氧化剂和光稳定剂。

- [0121] 可以提到的悬浮用液体是所有的均匀溶剂和溶剂混合物。
- [0122] 可以提到的润湿剂（分散剂）是以上指定的表面活性剂。
- [0123] 可以提到的其它助剂是以上指定的那些。
- [0124] 半固体制剂能够口服或经皮施用。它们与上述悬浮液和乳液的差别仅仅在于具有更高的粘度，
- [0125] 为了生产固体制剂，活性化合物与合适的赋形剂混合，如果合适的话在还有助剂存在下，然后调节成所需的形式。
- [0126] 可以提到的赋形剂是全部生理上可容忍的固体惰性物质。无机和有机物质用于这一目的。无机物质的实例是氯化钠，碳酸盐，如碳酸钙和碳酸氢盐，氧化铝，硅酸，含粘土的泥土，沉淀或胶体二氧化硅和磷酸盐。
- [0127] 有机物质的例子是糖，纤维素，以及食品和饲料如奶粉，动物食物，面粉和粗粮食物，和淀粉。
- [0128] 助剂是以上早已列出的防腐剂，抗氧化剂和着色剂。
- [0129] 其它合适助剂是润滑剂和助流剂，如硬脂酸镁，硬脂酸，滑石，膨润土，崩解促进剂，如淀粉或交联的聚乙烯吡咯烷酮，粘结剂如淀粉，明胶或线性聚乙烯吡咯烷酮以及干粘结剂，如微晶纤维素，
- [0130] 优选的给药形式是口服，例如借助于合适片剂，或透皮施用，例如借助于合适的点涂的配制剂。
- [0131] 根据本发明的组合物另外包括增效剂或其它活性化合物，例如抵抗致病性的体内寄生虫的那些。这些活性化合物的例子是 L-2,3,5,6- 四氢 -6- 苯基咪唑 - 噻唑，苯并咪唑氨基甲酸酯，如非班太，和另外，噻嘧啶，依西太尔或大环内酯，如齐墩螨素，齐墩螨素或 selamectin。特别优选的是吡喹酮作为联合用药伙伴，尤其与 emodepside 一起。
- [0132] 吡喹酮很长时间已知用作抵抗体内寄生虫的化合物（参见，例如，US4001411）。缩肽与吡喹酮或依西太尔的理想结合物已描述在 EP-A-662 326 中，该文件因此被引入这里供参考。
- [0133] 缩肽与哌嗪的结合物已描述在 EP-A-1 189 615 中，该文件因此被特意引入这里供参考，
- [0134] 能够透皮给药和包括用于控制体内寄生虫的环状缩肽的组合物已描述在我们的申请号 10358525.7 的德国专利申请中，该申请同样是悬而未决的。
- [0135] 通常，现成即可使用的制剂包括在各情况下浓度为 0.01-25wt%，优选 0.1-20wt% 的活性化合物。
- [0136] 该环状缩肽通常是以 0.1-8wt%，优选 1-6wt% 的量使用。
- [0137] 吡喹酮通常的用量是 1-25wt%，优选 5-15wt%，特别优选 6-14wt%。
- [0138] 通过将合适量的各组分在合适设备中混合来制备组合物。该程序优选应使得液体组分进行混合，在此之后添加固体组分和制备出均匀的溶液。
- [0139] 通常，为了实现有效的结果，已证明理想的是施用从约 0.1- 约 20mg 的活性化合物 / 每 kg 的体重 / 每天的那一用量的本发明混合物。从 0.5-10mg 的活性化合物 / 每 kg 的体重是优选的。
- [0140] 下列实施例用于解释本发明但不限制它。

[0141] 生物学实施例

[0142] 对于已经通过实验手段感染上犬弓蛔虫 (*Toxocara canis*) 的十八只小猎犬母狗进行研究。这些动物中的六只用作未治疗的对照组。使用两个不同的治疗方案。在治疗组 1 (T1) 中, 六只母狗每日治疗, 从怀孕的第 42 天开始一直到幼犬的出生为止, 在各情况下作为片剂配制剂口服 1mg 的 emodepside/kg 体重; 在治疗组 2 (T2) 中的六只母狗同样地治疗, 只是该治疗仅仅每第三天才给予而不是每天。治疗的功效是通过测定在幼犬中的三个目标数量来评价的: 在肝, 肺, 肾和胃肠道 (包括内容物) 和肌肉组织的样品 (直接在出生之后幼犬的安死术) 中躯体犬弓蛔虫幼虫的数量, 每克粪便的排泄虫卵的数量以及在从肠中洗出之后肠内犬弓蛔虫阶段的数量 (在生命的第 35 天时幼犬的安死术)。

[0143] emodepside 在 T1 中的百分功效是, 对于每克粪便的所排泄虫卵的目标数量而言 99.9%, 而对于在消化器官中躯体幼虫的目标数量而言 96.4% 以及对于在肠内中的肠内阶段寄生虫的目标数量而言 99.9%。在 T2 中, 对于每克粪便的排泄寄生虫卵的目标数量也达到了 99.9% 的功效。治疗方案 2 对于躯体幼虫的目标数量而言达到了 93.8% 的 emodepside 治疗的百分功效和对于在肠内中的肠内阶段寄生虫的目标数量而言达到了 98.7% 的百分功效。在两个治疗方案中, 对于各个目标数量而言的 emodepside 的百分功效, 以及从各治疗组中的这些目标数量获得的平均值 ( $T1 = 98.7\%$ ;  $T2 = 97.5\%$ ) 显著高于了 90% 的最低百分功效, 而该 90% 的最低功效是 guideline 7 of the International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH) 对于具有驱虫作用的物质所要求的。两个治疗方案在幼犬中实现了犬弓蛔虫产前感染的显著减少。

[0144] 在母畜或在幼犬中没有观察到不相容性现象。