
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7905723**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor de bereiding van antiparasitisch werkzame aminotriazinen en de preparaten daarvan voor de behandeling van zoogdieren ter bestrijding van parasitische Diptera-larven.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D251/70, A61K31/53.
- ⑦1 Aanvrager: Ciba-Geigy A.G. te Basel, Zwitserland.
- ⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 7905723.
- ②2 Ingediend 24 juli 1979.
- ③2 --
- ③3 --
- ③1 --
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 27 januari 1981.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

N.0.28.075

CIBA-GEIGY A.G., te Basel, Zwitserland.

Werkwijze voor de bereiding van antiparasitisch werkzame aminotriazinen en de preparaten daarvan voor de behandeling van zoogdieren ter bestrijding van parasitische Diptera-larven.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de bereiding van antiparasitisch werkzame aminotriazinen voor de behandeling van huisdieren^{en} produktiefvee behorend tot de groep van zoogdieren voor de systemische bestrijding van parasitische insectenlarven van de orde Diptera die zich voeden met weefsel.

5

De antiparasitisch werkzame aminotriazinen volgens de uitvinding zijn aminotriazinen met de formule 1 waarin R_1 een waterstofatoom, een methyl-, ethyl- of cyclopropylgroep, R_2 een waterstofatoom of een methylgroep, R_3 een waterstofatoom, een methyl- of cyclopropylgroep en R_4 een waterstofatoom of een methylgroep voorstellen, of een zuuradditiezout daarvan dat voor zoogdieren niet toxisch is. De zoogdieren worden de antiparasitisch actieve verbindingen of de preparaten daarvan parenteraal of percutaan toegediend.

10

Onder zuuradditiezouten van de verbindingen met de formule 1 dienen zouten met farmaceutisch geschikte zuren te worden verstaan, bijvoorbeeld met sterke minerale zuren zoals chloorwaterstofzuur of zwavelzuur, of met organische zuren zoals azijnzuur, wijnsteenzuur of citroenzuur.

15

De verbinding met de formule 1 die volgens de uitvinding op grond van de bijzonder grote werkzaamheid tegen parasitische larven van insecten van de orde Diptera de voorkeur verdient is 2.4-diamino-6-cyclopropylamino-s-triazine.

20

De bestrijding van Diptera-larven, die als parasieten in de weefsels van de gastdieren leven, is van bijzonder groot belang, in het bijzonder in verband met de aanzienlijke schade die

25

7905723

-I-

door de parasieten bij vee en in het bijzonder bij grazend vee kunnen worden veroorzaakt.

De Diptera-larven kunnen op verschillende wijzen in de weefsels van de gastdieren binnendringen. Nadat de Diptera wijfjes hun eieren hebben gelegd, die de dieren in of op verscheidene gedeelten van het lichaam van het gastdier kunnen leggen, kunnen de uit de eieren uitgekomen larven in de maag van de gastdieren worden gebracht door likken, ^{of} kunnen de larven zich inboren in de keelholte of in de huid van de gastdieren. De eieren kunnen echter ook eerst op muskieten of vliegen worden ondergebracht. De larven ontwikkelen zich in de eieren en komen uit zodra het als drager fungerende insect op een geschikt gastdier is geland. In het geval van de levend barende Diptera-species kunnen de larven door de Diptera-wijfjes direct in de neus of de ogen van de gastdieren worden gedeponeerd.

Nadat de larven in de gastdieren zijn binnengedrongen kunnen zij zich bewegen naar de gedeelten van het lichaam waaraan zij de voorkeur geven. De larven kunnen zich nestelen bijvoorbeeld in of onder de huid, in het maag-darm-kanaal of in de nasale holten, de keelholte of de frontale sinus van het gastdier.

De verschillende soorten van parasitisme door Diptera-larven bij dieren worden myiasis genoemd.

Myiasis kan in een groot aantal species van dieren voorkomen, bijvoorbeeld bij rundvee, paarden, ezels, muildieren, rendieren, schapen, varkens, honden en katten.

De aantasting van de gastdieren door parasitische Diptera-larven kan naast andere nadelige effecten een vermindering van de melkopbrengst, verlies aan wol, gewichtsverlies of zelfs sterfte veroorzaken. Indien de gastdieren door huidparasieten zijn aangestast, die in de huid zwellingen veroorzaken, kan het gevolg daarvan eveneens een waardevermindering van de huiden veroorzaken door perforaties, omdat de zwellingen kleine openingen hebben die door de larven worden vergroot voordat zij het gastdier verlaten voor de verpopping.

Daar de larven gedeelten van het lichaam van de gastdieren op zeer verschillende wijzen en in sommige gevallen op onbereik-

7905723

bare plaatsen kunnen aantasten is de bestrijding daarvan een groot probleem.

Verrassenderwijze werd gevonden dat de verbindingen met de formule 1 en de zuuradditiezouten daarvan die voor zoogdieren niet toxisch zijn en de preparaten die deze verbindingen als werkzame componenten bevatten bijzonder geschikt zijn ter bestrijding van parasitische Diptera-larven. De werkzame verbindingen ontwikkelen een systemische werking, dat wil zeggen dat zelfs bij een locale applicatie op het gastdier ook een werking tegen de parasitische Diptera-larven optreedt in gedeelten van het lichaam die niet zijn behandeld. Het gebruik van de verbindingen met de formule 1 maakt dus mogelijk dat parasitische Diptera-larven effectief worden bestreden zelfs in gedeelten van het lichaam waarin een directe applicatie bijzonder moeilijk of niet mogelijk is.

Een bijzonder doelmatige methode ter bestrijding van de parasieten is door een geschikt preparaat dat de werkzame verbinding bevat op de dieren toe te passen door het preparaat op de lichaamsoppervlakte van de dieren te brengen (gieten of deppen). De voordelen van deze methode zijn dat de methode gemakkelijk kan worden uitgevoerd door het personeel dat de dieren verzorgt, dat de methode geen gecompliceerde inrichtingen vereist en dat de methode de dieren niet hindert.

Een andere doelmatige methode is de te behandelen dieren de werkzame verbinding toe te dienen door middel van een implantatie, waardoor wordt bereikt dat de werkzame verbinding geleidelijk wordt afgegeven.

De verbindingen met de formule 1 en de zuuradditiezouten daarvan die voor zoogdieren niet toxisch zijn worden doelmatig in een concentratie van 10 - 50 mg/kg lichaamsgewicht gebruikt.

De verbindingen met de formule 1 en de zuuradditiezouten daarvan die voor zoogdieren niet toxisch zijn hebben in het bijzonder een grote werkzaamheid tegen myiasis-veroorzakende larven van insecten van de orde Diptera die tot de volgende stammen behoren : Calliphoridae, Oestridae, Cuterebridae, Gasterophilidae, Sarcophagidae en Hypodermatididae, bijvoorbeeld tegen larven van

79 05723

Lucilia spec., Cochlyomyia hominivorax, Chrysomya bezziana,
Hypoderma lineata, Hypoderma bovis, Dermatobia hominis, Oedemagena
tarandi, Gasterophilus spec., Oestrus ovis, Rhinoestrus purpureus,
Wohlfahrtia vigil en Cuterebra spec.

De verbindingen volgens de uitvinding met de formule 1 kunnen op op zichzelf bekende wijze worden bereid.

Bij voorkeur worden de verbindingen volgens de uitvinding met de formule 1 bereid door

a) omzetting van een 2-cyclopropylamino-4-amino-6-halogeens-triazine met de formule 2 waarin R_1 en R_2 de bij formule 1 aangegeven betekenissen hebben en X een halogeenaatoom, bij voorkeur een chlooraatom voorstelt, met ammoniak of een primair en/of secundair amine met de formule 5 waarin R_3 en R_4 de bij formule 1 aangegeven betekenissen hebben; zie fig. 1, of

b) omzetting van een 2.4-diamino-6-halogeens-triazine met de formule 3 waarin R_1 , R_2 , R_3 en R_4 de bij formule 1 aangegeven betekenissen hebben en X een halogeenaatoom, bij voorkeur een chlooraatom voorstelt, met een cyclopropylamine met de formule 6; zie fig. 2, of

c) indien in de verbindingen met de formule 1 R_1 de betekenis van R_3 heeft en R_2 de betekenis van R_4 door omzetting van een 2-cyclopropylamino-4.6-dihalogeens-triazine met de formule 4 waarin X een halogeenaatoom, bij voorkeur een chlooraatom voorstelt, met ammoniak of een primair en/of secundair amine met de formule 7 waarin R_1' de betekenis van R_1 heeft die gelijk is aan die van R_3 , zoals bij formule 1 is aangegeven, en R_2' de betekenis van R_2 heeft die gelijk is aan die van R_4 , zoals bij formule 1 is aangegeven; zie fig. 3.

De vervanging van de halogeenaatomen door ammoniak of primaire en/of secundaire aminen met de formules 5, 6 en 7 wordt uitgevoerd door oplossen van de uitgangsverbindingen met de formules 2, 3 en 4 in indifferente oplosmiddelen, bijvoorbeeld aceton, mengsels van aceton en water, butanon-2, dioxan of mengsels van dioxan en water, en door omzetting van deze reactiemengsels onder atmosferische druk of indien gewenst onder verhoogde druk en bij een temperatuur van 20 - 150°C, bij voorkeur 50 - 140°C met

7905723

ammoniak of primaire en/of secundaire aminen.

De uitgangsverbindingen met de formules 2, 3 en 4 zijn in de meeste gevallen bekend of kunnen volgens werkwijzen analoog aan bekende werkwijzen worden bereid.

Voorbeeld I

a) 2-Cyclopropylamino-4.6-diamino-s-triazine

Een mengsel van 100 g 2-cyclopropylamino-4-amino-5-chloor-s-triazine, 51 g ammoniak en 500 ml dioxan werd in een autoclaaf 24 uren op 140°C verhit. Na de afkoeling werd het dioxan verwijderd door filtreren door afzuigen onder verminderde druk, waarna de verkregen kristallijne rest met water werd gewassen en gedroogd. Het onzuivere produkt werd uit methanol herkristalliseerd; smeltpunt 219-222°C.

b) 2-Cyclopropylamino-4.6-diamino-s-triazine, zout met 2 mol chloorwaterstofzuur.

25 g 2-cyclopropylamino-4.6-diamino-s-triazine werden in 2000 ml verwarmde absolute ethanol opgelost. De oplossing werd tot 15°C gekoeld en met ijs verder gekoeld, waarna waterstofchloridegas in de oplossing werd geleid totdat de oplossing was verzadigd, waarbij witte kristallen precipiteerden. De kristallen werden door filtratie geïsoleerd en het verkregen onzuivere zout werd met een grote hoeveelheid ether goed gewassen; smeltpunt onder ontleding 195°C.

Voorbeeld II

a) 2-Cyclopropylamino-4-methylamino-6-amino-s-triazine.

Een mengsel van 12,7 g 2-cyclopropylamino-4-methylamino-6-chloor-s-triazine, 17,4 g 28-gew.procents ammonia en 30 ml dioxan werd in een autoclaaf 4 uren op 140°C verhit. Na de afkoeling werd het reactiemengsel in 350 ml van een tot 0°C gekoelde oplossing van kaliumcarbonaat in water gegoten, waarna het mengsel met een mengsel van benzeen en ether in een verhouding van 1:1 werd geëxtraheerd. Nadat het extract boven natriumsulfaat was gedroogd werden de oplosmiddelen onder verminderde druk verwijderd en de verkregen rest werd uit een mengsel van isopropanol en hexaan herkristalliseerd; smeltpunt 159-162°C.

b) 2-Cyclopropylamino-4-methylamino-6-amino-s-triazine,
zout met 2 mol chloorwaterstofzuur.

38 g 2-cyclopropylamino-4-methylamino-6-amino-s-triazine werden in 280 ml chloroform opgelost. De oplossing werd met ijs tot 0 - 5°C gekoeld, waarna gasvormig waterstofchloride in de oplossing werd geleid totdat de oplossing was verzadigd, waarbij witte kristallen precipiteerden. Ter voltooiing van de precipitatie werden 280 ml ether toegevoegd. Het onzuivere hydrochloride werd afgefiltreerd en uit methanol herkristalliseerd; smeltpunt 197-199°C.

5

10

Voorbeeld III

2.4.6-Tris-cyclopropylamino-s-triazine.

Een mengsel van 20 g 2-chloor-4.6-bis-cyclopropylamino-s-triazine, 10,1 g cyclopropylamine en 80 ml dioxan werd in een autoclaaf 22 uren op 140°C verhit. Het reactiemengsel werd onder verminderde druk tot de helft van de volumehoeveelheid geconcentreerd, waarna aan het concentraat 300 ml water werden toegevoegd. Het mengsel werd met ethylacetaat geextraheerd, de fase die het produkt bevatte werd boven natriumsulfaat gedroogd, waarna de oplosmiddelen onder verminderde druk werden verwijderd. De verkregen rest werd uit een mengsel van dioxan en petroleumether herkristalliseerd; smeltpunt 75-77°C.

15

20

De in de tabel weergegeven verbindingen met de formule 1 kunnen bijvoorbeeld analoog aan de voorbeelden I tot en met III worden bereid.

25

7905723

T A B E L

no.	Verbindingen	Smeltpunt in °C
1	2-cyclopropylamino-4-amino-6-dimethyl- amino-s-triazine	182-184
2	2.4-bis-(cyclopropylamino)-6-amino-s- triazine	137-140
3	2-cyclopropylamino-4-methylamino-6-dime- thylamino-s-triazinedihydrochloride	164-165
4	2-cyclopropylamino-4.6-bis-(dimethyl- amino)-s-triazine	140-142
5	2-cyclopropylamino-4-amino-6-ethylamino- s-triazine	141-145
6	2-cyclopropylamino-4-amino-6-ethylamino- s-triazine dihydrochloride	199-200
7	2.4-bis-(cyclopropylamino)-6-dimethyl- amino-s-triazine	136-137

De verbindingen volgens de uitvinding met de formule 1 of de zuuradditiezouten daarvan die voor zoogdieren niet toxisch zijn kunnen als zodanig of samen met geschikte dragers en/of toevoegsels worden gebruikt. Geschikte dragers en toevoegsels kunnen vast of vloeibaar zijn en zijn de ter verkrijging van preparaten gebruikelijke produkten, bijvoorbeeld natuurlijke of geregenereerde produkten, oplosmiddelen en/of dispergeermiddelen. 5

Preparaten die een werkzame verbinding volgens de uitvinding of een zuuradditiezout daarvan dat voor zoogdieren niet toxisch is bevatten kunnen op op zichzelf bekende wijze worden bereid door oplossen van de werkzame verbinding in geschikte oplosmiddelen en/of intensief mengen en/of malen van de werkzame verbindingen met geschikte dragers, indien gewenst onder toevoeging van dispergeermiddelen of oplosmiddelen die indifferant ten opzichte van de werkzame verbindingen zijn. De werkzame verbindingen kunnen tot de volgende preparaten worden verwerkt : 10 15

vaste preparaten : poeders;

vloeibare preparaten :

a) werkzame verbinding bevattende concentraten die in water kunnen worden gedispergeerd: bevochtigbare poeders, pasta's en emulsies; 20

b) oplossingen: geschikt voor het injecteren en voor het gieten of deppen.

7905723

Vaste preparaten worden bereid door mengen van de werkzame verbindingen met vaste dragers. Geschikte dragers zijn bijvoorbeeld kaolien, talk, bolus, limburgse klei, krijt, kalksteen, gemalen kalksteen, attaclay, diatomeeënaarde, geprecipiteerd kiezelzuur, aardalkalisilicaten, natrium- en kalium-aluminumsilicaten (veldspaat en glimmer), calcium- en magnesiumsulfaten, magnesiumoxide, gemalen synthetische produkten, gemalen plantaardige produkten, zoals maismeel, zaagsel, cellulosepoeder, resten van plant-extracties, geactiveerde kool, polymeren die gewoonlijk galenisch worden gebruikt en dergelijke. Deze produkten kunnen al dan niet gemengd worden gebruikt.

5

10

In water dispergeerbare, werkzame verbindingen bevattende concentraten, bijvoorbeeld bevochtigbare poeders, pasta's en emulgeerbare concentraten, zijn preparaten die met water tot de gewenste concentratie kunnen worden verdund. Zij bestaan uit een werkzame verbinding, een drager, eventueel toevoegsels die de werkzame verbinding stabiliseren, oppervlakte-actieve verbindingen en schuim-onderdrukkende middelen en eventueel oplosmiddelen. Bevochtigbare poeders en pasta's worden bereid door mengen en malen van de werkzame verbindingen met dispergeermiddelen en poedervormige dragers in geschikte inrichtingen tot een homogeen mengsel. Geschikte dragers zijn bijvoorbeeld die die voor de vaste preparaten zijn vermeld. In sommige gevallen is het doelmatig mengsels van verschillende dragers te gebruiken. Dispergeermiddelen die kunnen worden gebruikt zijn bijvoorbeeld condensatieprodukten van gesulfoneerd naftaleen en gesulfoneerde naftaleenderivaten met formaldehyde, condensatieprodukten van naftaleen of naftaleensulfonzuren met fenol en formaldehyde, en ook alkalimetaal-, ammonium- en aardalkalimetaalzouten van ligniensulfonzuur, en ook alkylarylsulfonaten, alkalimetaal- en aardalkalimetaalzouten van dibutyl-naftaleensulfonzuur, vetalcoholsulfaten, zoals zouten van gesulfateerde hexadecanolen, heptadecanolen, octadecanolen en zouten van gesulfateerde vetalcohol-glycolethers, het natriumzout van oleyl-methyltauride, ditert. ethyleenglycolen, dialkyldilaurylammonium-chloride en alkalimetaalzouten en aardalkalimetaalzouten van vetzuren.

15

20

25

30

35

7905723

Geschikte schuim-onderdrukkende middelen zijn bijvoorbeeld poly-siloxanolien. De werkzame verbindingen worden met de tevoren vermelde toevoegsels zodanig gemengd, gemalen, gezeefd en gestrekt, dat de deeltjesgrootte in bevochtigbare poeders niet groter dan 0,02 - 0,04 mm is en in pasta's niet groter dan 0,03 mm. Emulgeerbare concentraten en pasta's worden bereid door toepassing van dispergeermiddelen, zoals de tevoren vermelde dispergeermiddelen, organische oplosmiddelen en water. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen zijn alcoholen, dimethylsulfoxide en minerale oliefracties met een kookpunt tussen 120 en 350°C. De oplosmiddelen dienen na- genoeg reukloos en indifferent ten opzichte van de werkzame verbindingen te zijn.

5

10

Voorts kunnen de preparaten volgens de uitvinding in de vorm van oplossingen worden gebruikt. De geschikte organische oplosmiddelen of oplosmiddelmengsels of water worden met de werkzame verbinding of met verscheidene werkzame verbindingen met de formule 1 gemengd. Alifatische en aromatische koolwaterstoffen, carbonzuuresters, ethers en minerale oliën, afzonderlijk of gemengd, kunnen als organische oplosmiddelen worden gebruikt.

15

De huisdieren en het produktieve levende vee die dragers van parasieten kunnen zijn kunnen op verschillende wijzen worden behandeld, bijvoorbeeld door sproeien onder verstuiven (direct sproeien met de hand; sproeigang of sproeimondstukken), een bad, bestuivingsinrichtingen, door gieten (totaal of gedeeltelijk), oplossingen voor het injecteren, een implantatie of een kraag.

20

25

Als preparaten voor het sproeien onder verstuiven zijn bijvoorbeeld bevochtigbare poeders of emulgeerbare concentraten geschikt. Emulgeerbare concentraten en bevochtigbare poeders kunnen naar wens worden gebruikt voor het behandelen met sproeimondstukken of met een bad. Preparaten die voor de methode van het gieten kunnen worden gebruikt zijn bijvoorbeeld bevochtigbare poeders,

30

emulgeerbare concentraten of oplossingen van de werkzame verbindingen in paraffineolie, maisolie of raapolie. Voor het injecteren bestemde oplossingen worden verkregen door oplossen van de werkzame verbindingen in bijvoorbeeld diethylsuccinaat. Implantaties kunnen bijvoorbeeld bestaan uit gelatine-capsules gevuld met wer-

35

7905723

zame verbindingen of van een vast preparaat dat de werkzame verbindingen samen met synthetische, gewoonlijk galenisch gebruikte componenten bevat. Geschikte kragen zijn bijvoorbeeld kragen vervaardigd van synthetische materialen waarin de werkzame verbinding in een geschikte vorm is opgenomen.

5

Implantaties of kragen zijn bijzonder geschikte toepassingsvormen van de behandeling in die gevallen waarin een langzame afgifte van de werkzame verbinding wordt gewenst.

De werkzame verbindingen met de formule 1 of de zuuradditie-zouten daarvan die voor zoogdieren niet toxisch zijn kunnen bijvoorbeeld tot de volgende preparaten worden verwerkt :

10

Poeder :

Ter verkrijging van een 5-gew.procents poeder wordt van de volgende componenten uitgegaan :

5 gew.dln werkzame verbinding

15

1 gew.dl sterk gedispergeerd kiezelzuur

.94 gew.dln talk.

De werkzame verbinding wordt met de dragers gemengd en het mengsel wordt gemalen.

Bevochtigbaar poeder :

20

50 Gew.dln van de werkzame verbinding worden met 5 gew.dln van een dispergeermiddel, bijvoorbeeld natriumligniensulfonaat, 5 gew.dln van een bevochtigingsmiddel, bijvoorbeeld dibutyl-naftaleensulfonzuur, 10 gew.dln siliciumoxide en 30 gew.dln kaolien gemengd, waarna het mengsel wordt fijngemalen.

25

Emulgeerbaar concentraat :

20 Gew.dln van de werkzame verbinding worden met 20 gew.dln van een emulgeermiddel, bijvoorbeeld een mengsel van een alkyl-arylpolyglycolether met alkylarylsulfonaten en 60 gew.dln van een oplosmiddel gemengd, totdat een volledig homogene oplossing is verkregen. Door mengen met water levert dit concentraat een emulsie met de gewenste concentratie op.

30

Oplossingen

Oplossing voor de methode van het gieten.

10 gew.dln werkzame verbinding

35

55 gew.dln "Solketal" (merknaam, 2.2-dimethyl-4-hydroxymethyl-1.3-dioxolaan)

7905723

20 gew.dln benzylbenzoaat

15 gew.dln polyethyleenglycol 300.

De werkzame verbinding wordt onder constant roeren en verwarmen in het mengsel van Solketal en polyethyleenglycol 300 opgelost, waarna het benzylbenzoaat wordt toegevoegd.

5

Oplossing voor het injecteren.

10,0 gew.dln werkzame verbinding

3,6 gew.dln azijnzuur

86,4 gew.dln voor het injecteren geschikt water.

Het azijnzuur en het water worden aan de werkzame verbinding toegevoegd en het mengsel wordt geroerd totdat alle componenten zijn opgelost. De oplossing wordt vervolgens gefiltreerd en volgens een geschikte methode gesteriliseerd. pH van de oplossing: 5,0.

10

Andere biocide werkzame verbindingen of preparaten die met de werkzame verbindingen volgens de uitvinding verenigbaar zijn en die geschikt zijn ter behandeling van de dieren kunnen bij de bereiding van de bovengenoemde preparaten worden toegevoegd.

15

Proef 1.

Toepassing volgens de giet-methode op vee.

20

5-100 ml van een geschikt preparaat dat per kg lichaamsgewicht tot 100 mg van een werkzame verbinding met de formule 1 of een niet-toxisch zuuradditiezout daarvan bevatte werden op de ruggen van het vee gegoten. Met bepaalde tussenpozen werden bloedmonsters uit de halsader genomen. Deze monsters werden met een bepaald cultuurmedium gemengd, waarna dit mengsel op juist uitgekomen larven I van Lucilia sericata werd toegepast. De larven-dodende werking werd na 72 uren vastgesteld.

25

In de onderhavige proef hadden de verbindingen met de formule 1 en de niet-toxische zuuradditiezouten daarvan een bijzonder grote larven-dodende werking.

30

Proef 2.

Toepassing van voor het injecteren geschikte oplossingen op vee.

De dieren werden subcutaan met een geschikt preparaat van een werkzame verbinding met de formule 1 of van een niet-toxisch zuuradditiezout daarvan geïnjecteerd. Bloedmonsters werden met bepaalde

35

7905723

tussenpozen uit de halsader genomen. De monsters werden met een bepaald cultuurmedium gemengd en het mengsel werd op juist uitgekomen larven I van Lucilia sericata toegepast. De larven-dodende werking werd na 72 uren vastgesteld. In de onderhavige proef hadden de verbindingen met de formule 1 en de niet-toxische zuur-additiezouten daarvan een bijzonder grote larvendodende werking.

5

7905723

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van antiparasitisch werkzame aminotriazinen of de zuuradditieozouten daarvan, m e t h e t k e n m e r k, dat men op op zichzelf bekende wijze aminotriazinen met de formule 1 of de zuuradditieozouten daarvan bereidt, waarin R_1 een waterstofatoom, een methyl-, ethyl- of cyclopropylgroep, R_2 een waterstofatoom of een methylgroep, R_3 een waterstofatoom, een methyl- of cyclopropylgroep en R_4 een waterstofatoom of een methylgroep voorstellen. 5
2. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat men aminotriazinen met de formule 1 bereidt, waarin R_1 , R_2 , R_3 en R_4 waterstofatomen voorstellen. 10
3. Werkwijze ter bestrijding van bij zoogdieren voorkomende parasieten, in het bijzonder in de weefsels van de dieren voorkomende parasitische insecten van de orde Diptera, m e t h e t k e n m e r k, dat men de parasieten bestrijdt met aminotriazinen met de formule 1 waarin de substituenten de in de conclusies 1 en 2 aangegeven betekenissen hebben of met de zuuradditieozouten daarvan die voor de zoogdieren niet toxisch zijn of de preparaten daarvan door de dieren de werkzame verbindingen of de preparaten die de werkzame verbindingen bevatten parenteraal of percutaan toe te dienen of het betreffende preparaat op de lichaamsoppervlakte van de te behandelen dieren te gieten. 15
4. Werkwijze volgens conclusie 3, m e t h e t k e n m e r k, dat men de toediening uitvoert door implantatie van de werkzame verbinding met een drager die voor het te behandelen dier fysiologisch geschikt is. 20
5. Werkwijze voor de bereiding van antiparasitisch werkzame preparaten, m e t h e t k e n m e r k, dat men de aminotriazinen met de formule 1 waarin de substituenten de in de conclusies 1 en 2 aangegeven betekenissen hebben en/of de zuuradditieozouten daarvan die voor zoogdieren niet toxisch zijn met een drager en eventueel andere toevoegsels in een daartoe geschikte vorm brengt. 25
6. Gevormd antiparasitisch werkzaam preparaat, bereid volgens de werkwijze van conclusie 5. 30

=====

7905723

fig. 1.

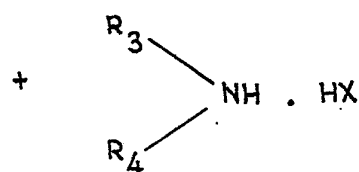
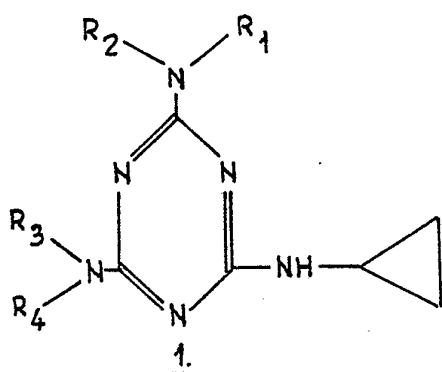
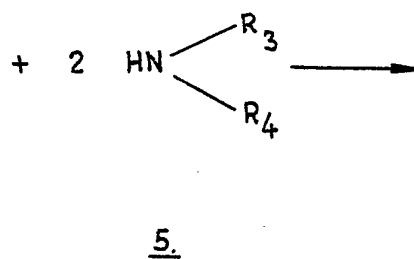
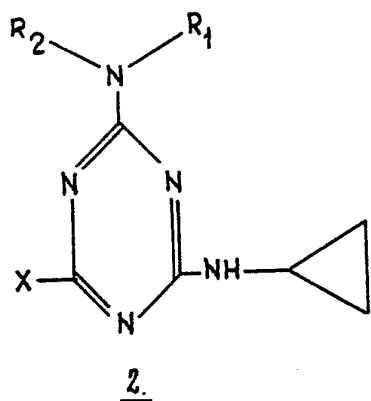
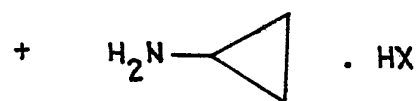
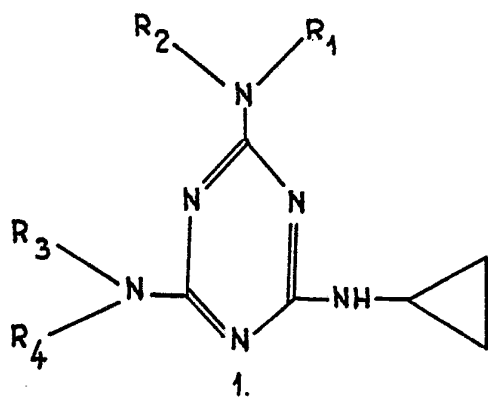
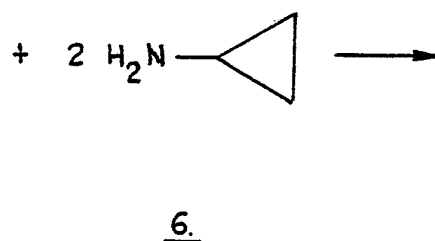
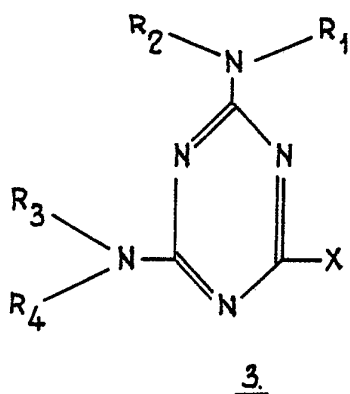
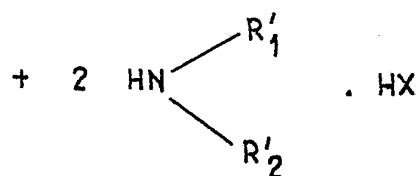
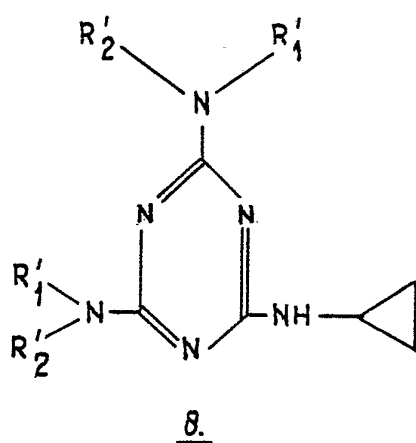
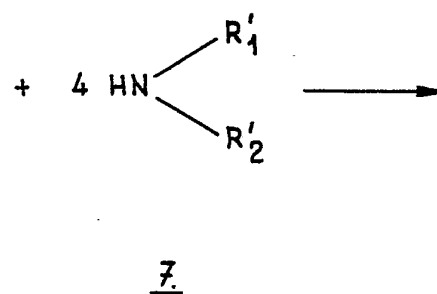
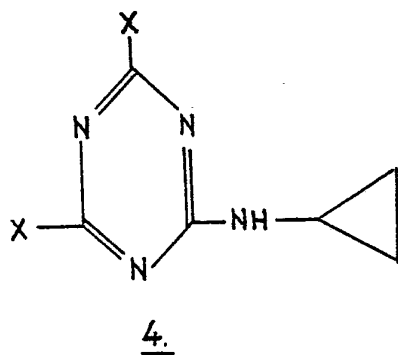


fig. 2.



7905723

Fig. 3.



7905723