

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
21. Februar 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/14288 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 251/34**, A61K 31/53, A61P 31/00

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09060

(22) Internationales Anmeldedatum: 6. August 2001 (06.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 40 174.0 17. August 2000 (17.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GREIF, Gisela** [DE/DE]; Marienhöhe 15, 53424 Remagen (DE). **BILL, Iris** [DE/DE]; Gertrudisstrasse 30, 50859 Köln (DE). **MUNDT, Hans-Christian** [DE/DE]; Lessingstrasse 30, 40699 Erkrath (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- insgesamt in elektronischer Form (mit Ausnahme des Kopfbogens); auf Antrag vom Internationalen Büro erhältlich

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**WO 02/14288 A1**

(54) Title: USE OF TRIAZINETRIONE SULFONES FOR COMBATING COCCIDIOSIS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TRIAZINTRION-SULFONEN ZUR BEKÄMPFUNG VON COCCIDIOSEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of a special derivative of triazinetriones for combating coccidiosis in animals, particularly pigs.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung spezieller Derivate von Triazintronen zur Bekämpfung von Coccidiosen in Tieren, insbesondere Schweinen.

Verwendung von Triazintrion-Sulfonen zur Bekämpfung von Coccidiosen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung spezieller Derivate von Triazintrionen zur Bekämpfung von Coccidiosen in Tieren.

5

Coccidiosen stellen bei Tieren häufig auftretende Infektionen dar so sind z.B. durch Protozoen der Gattungen Coccidien, Sarkosporidien und Toxoplasmen verursachte subklinische Infektionen im Schwein weltweit verbreitet. *Isospora suis* Infektionen beispielsweise wurden jedoch erst in den letzten Jahren als Ursache von Ferkeldurchfällen erkannt und intensivst erforscht. In der Regel erfolgt eine Infektion von der Muttersau auf die Ferkel oder von Ferkel zu Ferkel über Oocysten, die jeweils zwei Sporocysten mit je zwei Sporozoiten enthalten. Die Vermehrung der Parasitenstadien erfolgt in den Epithelzellen der Dünndarmzotten, doch werden auch extraintestinale Stadien in Leber, Milz und Lymphknoten nachgewiesen. Zur klinischen Erscheinung der Erkrankung gehört eine nekrotische, entzündliche Zerstörung der Darmepithelzellen und dadurch massive Verdauungs- und Resorptionsstörungen. Kennzeichen einer akuten Erkrankung ist ein wässriger, weißlicher bis gelber übelriechender Durchfall, der zumeist in der 2-3 Lebenswoche auftritt. Infizierte Ferkel haben eine reduzierte Gewichtszunahme. Die Behandlung und Therapie der Erkrankung sind bisher unzureichend gelöst. Antibiotika sind unwirksam, Sulfonamide werden zwar empfohlen, doch kommt eine Therapie in der Regel zu spät. Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind widersprüchlich: durch Verabreichung von Monensin, Amprolium oder Furazolidon konnte bei experimentell infizierten Ferkeln eine Erkrankung nicht verhindert werden. Bei neueren Untersuchungen konnte in einzelnen Betrieben trotz guter Hygiene bei bis zu 92% aller Würfe *Isospora suis* identifiziert werden.

Es ist aus einer Reihe von Veröffentlichungen, u.a. DE-OS 27 18 799, 25 090 37, 25 323 63, 24 137 22, WO 99/62519 bekannt, dass sich verschiedene Derivate der Triazintrione zur Bekämpfung von Coccidiosen in Tieren eignen.

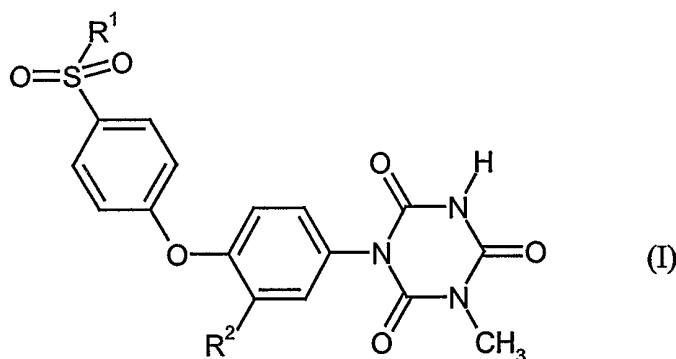
30

- 2 -

Weiterhin ist aus einer Reihe von Veröffentlichungen, z.B. Driesen et al., Australian Vet. J., 72 (4) 139-141, 1995; Rommel et al., Int.J. of Parasit., 17, 639-647, 1987; Haberkorn und Mundt., Prakt. Tierarzt, 69 (4), 46, 49-51, 1988 bekannt, dass Toltrazuril, ein bestimmtes Triazintrion-Derivat, zur Behandlung der Coccidiose (*Isospora suis*) in Schweinen geeignet ist.

Wegen der vielfältigen Anforderungen an moderne Arzneimittel, beispielsweise was Wirkhöhe, Wirkdauer, Wirkspektrum, Anwendungsspektrum, Toxizität, Kombination mit anderen Wirkstoffen, Kombination mit Formulierungshilfsmitteln oder die Synthese angeht, und wegen des möglichen Auftretens von Resistenzen kann die Entwicklung solcher Stoffe jedoch nie als abgeschlossen betrachtet werden, und es besteht beständig ein hoher Bedarf an neuen Verbindungen, die zumindest in Teilespekten Vorteile gegenüber den bekannten Verbindungen bringen.

Es wurde nun gefunden, dass Triazintrion-Sulfone der Formel (I)



in welcher

$R^1$  für Halogenalkyl steht,

$R^2$  für Alkyl, Alkoxy, Halogen oder  $SO_2N(CH_3)_2$  steht, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze eine sehr gute coccidiocide Wirkung bei erstaunlich geringer Säugetier-Toxizität besitzen.

Die Verbindungen der Formel (I) können nach den aus DE-OS 27 18 799, 25 090 37, 25 323 63, 24 137 22, WO 99/62519 bekannten Verfahren erhalten werden.

5 Die Verbindungen der Formel (I) zeigen bei der erfindungsgemäßen Verwendung zur Behandlung von Coccidiosen in Tieren eine im Vergleich zu den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen überraschend geringe Säugetier-Toxizität und sind daher den bekannten Verbindungen in dieser Verwendung klar überlegen.

10 Zur Verwendung in der Bekämpfung der Coccidiosen in Tieren werden bevorzugt Verbindungen der Formel (I) eingesetzt,

in welcher

15  $R^1$  für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen steht,  
 $R^2$  für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Halogen oder SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> steht, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

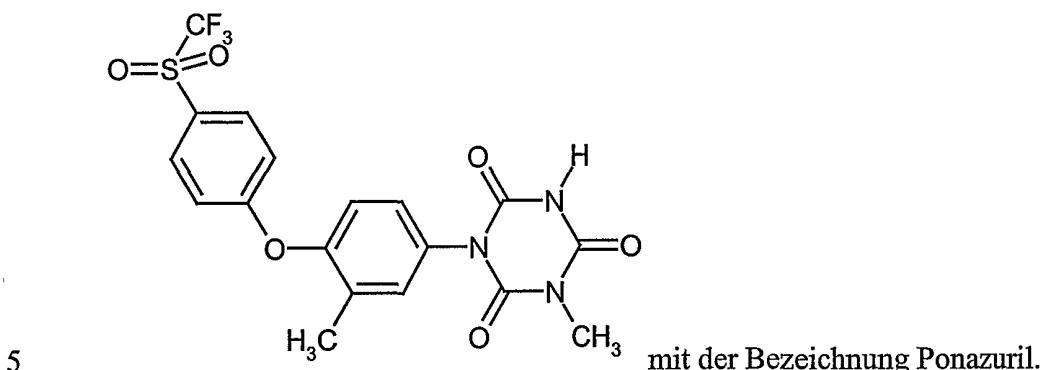
20 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (I) eingesetzt in welcher

25  $R^1$  für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen steht,  
 $R^2$  für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel (I) eingesetzt, in welcher

30  $R^1$  für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Perhalogenalkyl steht,  
 $R^2$  für Methyl oder Ethyl steht, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Insbesondere ganz besonders bevorzugt wird die Verwendung der Verbindung der Formel



Die Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls in Abhängigkeit von der Art und Anzahl der Substituenten als geometrische und/oder optische Isomere bzw. Regiosomere oder deren Isomerengemische in unterschiedlicher Zusammensetzung vorliegen. Sowohl die Verwendung der reinen Isomere als auch der Isomerengemische werden erfindungsgemäß beansprucht.

10 Bevorzugt, besonders bevorzugt oder ganz besonders bevorzugt, etc. sind Verbindungen, welche die unter bevorzugt, besonders bevorzugt oder ganz besonders bevorzugt etc. genannten Substituenten tragen .

15 Unter den in der Definition für R<sup>1</sup> angegebenen Halogenalkyl-Resten einschließlich der bevorzugt, besonders bevorzugt, ganz besonders bevorzugt Genannten sind jeweils wiederum die Fluoralkyl-Reste bevorzugt.

20

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restedefinitionen bzw. Erläuterungen können jedoch auch untereinander, also zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen beliebig kombiniert werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur erfindungsgemäßen Verwendung gegen Coccidiose in alle üblichen Formulierungen gebracht und in verschiedenen Applikationsformen verabreicht werden. Bevorzugt sind dabei orale Applikationen, insbesondere die Applikation als orale wässrige Suspension.

5

Bevorzugte Dosierungen liegen bei 1-500 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht des zu behandelnden Tieres, besonders bevorzugt sind Dosierungen von 10 bis 200 mg/kg und ganz besonders bevorzugt sind Dosierungen von 20-100 mg/kg.

10 Für Tiere geeignete Zubereitungen sind:

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

15

Emulsionen und halbfeste Zubereitungen zur oralen oder kutanen Anwendung sowie zur Injektion; halbfeste Zubereitungen sind beispielsweise Suspensionen, Pasten.

20

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

feste Zubereitungen wie Pulver, Prämixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate.

25

Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

30

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert oder falls erforderlich aseptisch hergestellt und abgefüllt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, Glycerinformal, Solketal  
5 (= Isopropylidenglycerol), Dimethylacetamid, 2-Pyrrolidon, Tetraglykol (= Polyethylenglykolether des Tetrahydrofurfurylalkohols) sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

10

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

15

Konservierungsmittel sind beispielsweise: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoësäureester, n-Butanol, sowie organische Säuren mit konservierenden Eigenschaften wie Benzoesäure, Propionsäure oder Sorbinsäure und deren Salze. Die Konservierungsmittel können gegebenenfalls auch als Kombination von zwei oder mehreren Mitteln eingesetzt werden.

20

Orale Lösungen werden direkt angewandt. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewandt. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

25

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgesprüht, gebadet. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt. Besonders vorteilhaft ist es bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen.

30

Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulose-derivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Methacrylate, Xanthane.

5

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, dass eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

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

15

Aufgießformulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

20

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glykole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat;

25

Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-hydroxy-methyl-1,3-dioxolan.

30

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

5 Resorptionsfördernde Stoffe sind DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

10 Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

15 Emulsionen können oral, kutan oder als Injektion angewandt werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

20 Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, homogenisiert.

25 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C<sub>8-12</sub> oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter, eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C<sub>8/C<sub>10</sub></sub>-Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

10 Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

15 Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglykol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: Tenside (beinhaltet Emulgatoren und Netzmittel), wie

20 1. nitionogene, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Ethylalkohol, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether,

25 2. ampholytische, wie Di-Na-N-lauryl-β-iminodipropionat oder Lecithin,

3. anionaktive, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-Monoethanolaminsalz,

4. kationaktive wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

30

Als weitere Hilfsstoffe sind geeignet:

- 10 -

Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethyl-cellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, 5 Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral, kutan oder als Injektion angewandt werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Entschäumer, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Suspensionsstabilisatoren, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, 10 Lichtschutzmittel, Feuchthaltemittel suspendiert.

Bevorzugt genannt seien oral applizierbare Suspensionen, enthaltend:

- 15      A)     Verbindungen der Formel (I) in Konzentrationen von 0,1 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt von 1 bis 10 Gew.-%.
- 20      B)     Suspensionsstabilisatoren wie z.B. Bentonite und/oder Xanthane in Konzentrationen von jeweils 0,01 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,05 bis 1 Gew.-%.
- 25      C)     gegebenenfalls Netzmittel ionischer oder nichtionischer Art in Konzentrationen von 0,01 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,1 bis 0,5 Gew.-%.
- 30      D)     gegebenenfalls Entschäumer auf z.B. Silikon-Basis in Konzentrationen von 0,01 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,05 bis 0,5 Gew.-%.
- 35      E)     gegebenenfalls Feuchthaltemittel in Konzentrationen von 1 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt von 5 bis 20 Gew.-%.

- 11 -

- F) gegebenenfalls Konservierungsstoffe oder auch Kombinationen davon in Konzentrationen von 0,001 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,1 bis 0,5 Gew.-%.
- 5 G) gegebenenfalls saure oder basische Substanzen in den erforderlichen Konzentrationen zur Einstellung des pH-Wertes.

Als Trägerflüssigkeiten seien die weiter oben aufgeführten Lösungsmittel und homogenen Lösungsmittelgemische genannt, soweit sie pharmazeutisch verträglich sind und der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe sich darin nicht oder nur in geringem Maße lösen. Bevorzugt wird Wasser verwendet.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) für die oral applizierbaren Suspensionen seien Tenside genannt wie

- 15 1. anionaktive, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-Monoethanolaminsalz, Ligninsulfonate oder Dioctylsulfosuccinat,
- 20 2. kationaktive wie Cetyltrimethylammoniumchlorid,
3. ampholytische wie Di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionat oder Lecithin,
- 25 4. nichtionogene, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-Monooleat, Sorbitan-Monostearat, Ethylalkohol, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylenstearat, Alkylphenolpolyglykolether, Pluronic®.

Als Entschäumer kommen solche auf Silikon-Basis in Frage, beispielsweise Dimethicon oder Simethicon.

- 12 -

Als Suspensionsstabilisatoren können beispielsweise die weiter oben aufgeführten viskositätserhöhenden Stoffe eingesetzt werden.

Es können die üblichen Feuchthaltemittel eingesetzt werden, als Beispiele seien 5 genannt: Propylenglykol, Glycerin, Zuckeralkohole wie Sorbit, Zucker wie Rohrzucker.

Geeignete Konservierungsmittel sind dem Fachmann bekannt; Beispiele wurden bereits weiter oben genannt. Bevorzugt werden organische Säuren mit 10 konservierenden Eigenschaften eingesetzt, wie z. B. Benzoësäure, Propionsäure oder Sorbinsäure und deren Salze. Die Konservierungsmittel können auch als Kombination von zwei oder mehreren Mitteln eingesetzt werden, als bevorzugtes Beispiel sei eine Kombination von Natriumpropionat und Natriumbenzoat genannt.

15 Als saure oder basische Substanzen zur Einstellung des pH-Werts kommen die üblichen pharmazeutisch akzeptablen Säuren, Basen und Puffer in Frage.

Als Säure seien beispielsweise genannt: Salzsäure, Zitronensäure und Weinsäure. Als 20 Basen seien beispielsweise genannt: Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid; Alkali- und Erdalkalcarbonate wie Natriumcarbonat sowie Amine, beispielsweise Mono-, Di- oder Triethanolamin.

Als Puffersysteme kommen beispielsweise solche auf Phosphatbasis in Frage.

25 Der pH-Wert liegt bevorzugt im Bereich von 2 bis 10, insbesondere 3 bis 7.

Der Wirkstoff wird in den Suspensionen vorzugsweise in mikronisierter Form eingesetzt, und zwar üblicherweise in Korngrößenverteilungen von 0,1 bis 100 µm, bevorzugt 1 bis 50 µm.

30

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

5 Pasten können oral oder kutan verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen flüssigen bis dickflüssigen Suspensionen und Emulsionen durch ihre höhere Viskosität. Pasten enthaltend Ponazuril (= Toltrazuril-Sulfon) sind bereits in WO 99/62519 beschrieben.

Als bevorzugt genannt seien oral verabreichbare Pasten enthaltend Verbindungen der Formel (I), die dadurch gekennzeichnet sind, dass

- 10 a) der Wirkstoff in einer Korngröße von  $1 \cdot 10^{-6}$ m und einer maximalen Korngröße von  $50 \cdot 10^{-6}$ m in einer Konzentration von 0,1 - 20 Gew.-% vorliegt,
- 15 b) Polyacrylsäuren mit einem Acrylsäuregehalt von 56 bis 68 Gew.-% und einem Molekulargewicht von ca.  $3 \cdot 10^6$ , die mit Alkali- oder Erdalkalibasen neutralisiert sind, in einer Konzentration von 0,1 - 5 Gew.-% vorliegen,
- 20 c) gegebenenfalls Feuchthaltemittel in einer Konzentration von 5 bis 30 Gew.-% vorliegen,
- d) gegebenenfalls Konservierungsstoffe in einer Konzentration von 0,01 bis 0,5 Gew.-% vorliegen,
- 25 e) und der Rest in 100 Gew.-% mit Wasser aufgefüllt wird.
- Der Wirkstoff liegt in den genannten Pasten bevorzugt in Gewichtskonzentrationen von 5 Gew.-% bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt von 10 Gew.-% bis 15 Gew.-% vor.

30 Die in den genannten Pasten verwendeten Polyacrylsäuren werden bevorzugt mit Alkalihydroxid oder -carbonat neutralisiert. Polyacrylsäuren sind in der erfindungsgemäßen Formulierung in Gewichtskonzentrationen von 0,2 % bis 1 %, bevorzugt

von 0,5 % enthalten. Diese sind kommerziell erhältlich und in Arzneibüchern z.B. unter dem Handelsnamen Carbomer 934 P bekannt.

Als Konservierungsmittel werden in den genannten Pasten bevorzugt Para-hydroxybenzoësäureester (Parabene) wie 4-Hydroxybenzoësäuremethylester, 4-Hydroxybenzoësäureethylester oder 4-Hydroxybenzoësäurepropylester. Die Konservierungsmittel können für eine ausreichende Konservierung einzeln oder in Kombination eingesetzt werden. Sie sind üblicherweise in Konzentrationen von 0,01 - 0,5 Gew.-% enthalten.

10

Optionsweise können in genannten Pasten auch Feuchtehaltemittel enthalten wie z.B. Glycerin oder 1,2-Propylenglycol. Feuchtehaltemittel werden in Gewichtskonzentrationen von 5 % bis 30 %, bevorzugt von 10 % bis 20 % eingesetzt.

15

Der Wirkstoff liegt in den genannten Pasten in einer Korngröße von 1 bis  $10 \cdot 10^{-6}$  m, bevorzugt von 1 bis  $5 \cdot 10^{-6}$  m vor. Das Maximum der Korngrößen liegt bei  $50 \cdot 10^{-6}$  m, bevorzugt bei  $30 \cdot 10^{-6}$  m. Die Korngrößen werden durch Laserstreu Lichtmessung bestimmt (z.B. mit einem Malvern Mastersizer). Die Paste wird durch Zusammenmischen der Einzelkomponenten erhalten. Sie kann durch Erhöhen oder 20 Erniedrigen des Wasseranteils in seiner Konsistenz verändert werden. Gewünscht ist eine pastöse Konsistenz. Diese erlaubt die orale Verabreichung des Mittels mit geeigneten Applikatoren wie Spritzen, Tuben, Spatel etc.

20

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

30

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Cellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

5 Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke 10 oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

15 Die Wirkstoffe können in Form ihrer oben erwähnten festen oder flüssigen Formulierungen auch eingekapselt vorliegen.

Die Wirkstoffe können auch in Form eines Aerosols angewandt werden. Dazu wird der Wirkstoff in geeigneter Formulierung unter Druck fein verteilt.

20 Es kann auch vorteilhaft sein, die Wirkstoffe in Formulierungen anzuwenden, die den Wirkstoff verzögert freigeben.

Die Verabreichung der Wirkstoffe erfolgt bevorzugt zusammen mit dem Futter und/oder dem Trinkwasser.

25 Zum Futter zählen Einzelfuttermittel pflanzlicher Herkunft wie Heu, Rüben, Getreide, Getreidenebenprodukte, Einzelfuttermittel tierischer Herkunft wie Fleisch, Fette, Milchprodukte, Knochenmehl, Fischprodukte, ferner die Einzelfuttermittel wie Vitamine, Proteine, Aminosäuren, z.B. DL-Methionin, Salze wie Kalk und Kochsalz.

30 Zum Futter zählen auch Ergänzungs-, Fertig- und Mischfuttermittel. Diese enthalten Einzelfuttermittel in einer Zusammensetzung, die eine ausgewogene Ernährung hin-

sichtlich der Energie- und Proteinversorgung sowie der Versorgung mit Vitaminen, Mineralsalzen und Spurenelementen sicherstellt.

Die Konzentration der Wirkstoffe im Futter beträgt normalerweise etwa 0,01 bis 5 500 ppm, bevorzugt 0,1 bis 50 ppm.

Die Wirkstoffe können als solche oder in Form von Prämixen oder Futterkonzentraten dem Futter zugesetzt werden.

10 Prämixe und Futterkonzentrate sind Mischungen des Wirkstoffes mit einem geeigneten Trägerstoff.

Zu den Trägerstoffen zählen die Einzelfuttermittel oder Gemische derselben.

15 Sie können darüber hinaus weitere Hilfsmittel enthalten, wie z.B. Substanzen, welche die Fließfähigkeit und Mischbarkeit regulieren, wie z.B. Kieselsäuren, Bentonite, Ligninsulfonate. Darüber hinaus können Antioxidantien wie BHT oder Konservierungsmittel wie Sorbinsäure oder Calciumpropionat hinzugefügt sein.

20 Konzentrate zur Applikation über das Trinkwasser müssen so formuliert sein, dass beim Vermischen mit dem Trinkwasser eine klare Lösung oder eine stabile homogene Suspension entsteht.

25 Als Trägerstoffe sind daher wasserlösliche Substanzen (Futterzusatzmittel) wie Zucker oder Salze (z.B. Citrate, Phosphate, Kochsalz, Na-Carbonat) geeignet.

Sie können ebenfalls Antioxidantien und Konservierungsmittel enthalten.

30 Die Wirkstoffe eignen sich bei überraschend geringer Warmblütotoxicität zur erfundungsgemäßen Bekämpfung von parasitischen Protozoen, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen.

Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Stämme wirksam. Durch die Bekämpfung der parasitischen Protozoen sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so dass durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Zu den parasitischen Protozoen zählen:

- 10 Mastigophora (Flagellata) wie z.B. Trypanosomatidae z.B. *Trypanosoma brucei*, *T. gambiense*, *T. rhodesiense*, *T. congolense*, *T. cruzi*, *T. evansi*, *T. equinum*, *T. lewisi*, *T. percae*, *T. simiae*, *T. vivax*, *Leishmania brasiliensis*, *L. donovani*, *L. tropica*, wie z.B. Trichomonadidae z.B. *Giardia lamblia*, *G. canis*.
- 15 Sarcomastigophora (Rhizopoda) wie Entamoebidae z.B. *Entamoeba histolytica*, Hartmanellidae z.B. *Acanthamoeba* sp., *Hartmanella* sp.
- 20 Apicomplexa (Sporozoa) wie Eimeridae z.B. *Eimeria acervulina*, *E. adenoides*, *E. alabahmensis*, *E. anatis*, *E. anseris*, *E. arloingi*, *E. ashata*, *E. auburnensis*, *E. bovis*, *E. brunetti*, *E. canis*, *E. chinchillae*, *E. clupearum*, *E. columbae*, *E. contorta*, *E. crandallis*, *E. debliecki*, *E. dispersa*, *E. ellipsoidales*, *E. falciformis*, *E. faurei*, *E. flavescens*, *E. gallopavonis*, *E. hagani*, *E. intestinalis*, *E. iroquoina*, *E. irresidua*, *E. labbeana*, *E. leucarti*, *E. magna*, *E. maxima*, *E. media*, *E. meleagridis*, *E. meleagrinitis*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. ninakohlyakimovae*, *E. ovis*, *E. parva*, *E. pavonis*, *E. perforans*, *E. phasani*, *E. piriformis*, *E. praecox*, *E. residua*, *E. scabra*, *E. spec.*, *E. stiedai*, *E. suis*, *E. tenella*, *E. truncata*, *E. truttae*, *E. zuernii*, *Globidium* spec., *Isospora belli*, *I. canis*, *I. felis*, *I. ohioensis*, *I. rivolta*, *I. spec.*, *I. suis*, *Neospora caninum*, *N. hugesi*, *Cystisospora* spec., *Cryptosporidium* spec. wie *Toxoplasmatidae* z.B. *Toxoplasma gondii*, wie *Sarcocystidae* z.B. *Sarcocystis bovicanis*, *S. bovihominis*, *S. neurona*, *S. ovicanis*, *S. ovifelis*, *S. spec.*, *S. suis* wie *Leucocystidae* z.B. *Leucozoa* *Leucozytozoon simondi*, wie *Plasmodiidae* z.B. *Plasmodium berghei*, *P. falciparum*, *P. malariae*, *P.*

ovale, *P. vivax*, *P. spec.*, wie Piroplasma z.B. *Babesia argentina*, *B. bovis*, *B. canis*, *B. spec.*, *Theileria parva*, *Theileria spec.*, wie *Adeleina* z.B. *Hepatozoon canis*, *H. spec.*

5 Ferner Myxospora und Microspora z.B. *Glugea spec.* *Nosema spec.*

Ferner *Pneumocystis carinii*, sowie Ciliophora (Ciliata) wie z.B. *Balantidium coli*, *Ichthiophthirius spec.*, *Trichodina spec.*, *Epistylis spec.*

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch wirksam gegen Protozoen, die als Parasiten bei Insekten auftreten. Als solche seien genannt Parasiten des Stammes Microsporida, insbesondere der Gattung *Nosema*. Besonders genannt sei *Nosema apis* bei der Honigbiene.

15 Ganz besonders hervorzuheben sind diejenigen Protozoen Gattungen und Arten, die beim Schwein zu subklinischen Infektionen führen, insbesondere: *Trypanosoma congoense simae*, *T. vivax vivax*, *T. congolense congolense*, *T. brucei evansi*, *Tritrichomonas suis*, *Trichomitus rotunda*, *Tetra, *Eimeria debbieckii*, *E. suis*, *E. scabra*, *E. perminuta*, *E. spinosa*, *E. polita*, *E. porci*, *E. neodebbieckii*,  
20 *Isospora suis*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis miescheriana*, *S. suis*, *Babesia trautmanni*, *B. perroncitoi*, *Balantidium coli*.*

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben, Vogelarten für Heim- und Zoohaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische. Besonders hervorgehoben seien dabei Schweine in allen Arten, Unterarten und Rassen.

30 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

- Zu den Fischen gehören Nutz-, Zucht-, Aquarien- und Zierfische aller Altersstufen,  
5 die in Süß- und Salzwasser leben. Zu den Nutz- und Zuchtfischen zählen z.B. Karpfen, Aal, Forelle, Weißfisch, Lachs, Brachse, Rotauge, Rotfeder, Döbel, See-  
zunge, Scholle, Heilbutt, Japanese yellowtail (*Seriola quinqueradiata*), Japanaal  
(*Anguilla japonica*), Red seabream (*Pagurus major*), Seabass (*Dicentrarchus labrax*),  
Grey mullet (*Mugilus cephalus*), Pompano, Gilthead seabream (*Sparus aurata*),  
10 Tilapia spp., Chichliden-Arten wie z.B. *Plagioscion*, Channel catfish. Besonders geeignet sind die erfindungsgemäßen Mittel zur Behandlung von Fischbrut, z.B. Karpfen von 2 bis 4 cm Körperlänge. Sehr gut geeignet sind die Mittel auch in der Aalmast.
- 15 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie jedoch einzuschränken:

**Wirksamkeitsuntersuchungen Ponazuril im Vergleich zu Toltrazuril:**

- 20 **A. Wirksamkeit von Ponazuril gegen künstlich hervorgerufene Infektionen von Hühnern mit *Eimeria tenella*, *E. maxima* und *E. acervulina*:**

25 *Ziel dieser Untersuchung war der Test von Ponazuril auf Wirksamkeit gegen eine künstliche Mischinfektion (*Eimeria tenella*, *E. maxima* und *E. acervulina*) in Hühnern unter Käfighaltungsbedingungen.*

Gruppen von jeweils 44 Vögeln (4 Wiederholungen pro Behandlung von jeweils 11 Tieren) wurden gebildet und am 14 Tag mit sporulierten Oocysten infiziert. Täglich von Tag 10- 24 bzw. 17 – 24 wurde Ponazuril appliziert. Drei Dosierungen im Futter wurden in beiden Behandlungszeiträumen angewandt: 5 ppm, 10 ppm und 20 ppm. Der Erfolg der Behandlung wurde durch verschiedene klinische und parasitologische

- 20 -

Parameter bestimmt, einschließlich der Coccidiose bedingten Mortalität und der Oocysten Exkretion in den Faeces.

Die Infektion war moderat bis massiv. Die Coccidiose bedingte Mortalität betrug 5 20 % der unbehandelten Kontrolle. Mit allen Dosierungen und Behandlungszeitplänen gelang eine Kontrolle der Infektion. Der Grad der Kontrolle war dabei direkt von der Dosierung und dem Beginn der Behandlung abhängig. Ein früher Beginn der Behandlung reduzierte die parasitologischen Befunde signifikant (Oocysten Ausscheidung und Zahl der Läsionen) und verbesserte die technischen Parameter 10 (Körpergewichtszunahme und Futterumsatz). Die höchste Dosierung (20 mg Ponazuril im Futter) zeigte die besten Ergebnisse. Diese Dosierung entsprach in etwa einer Dosierung von 3,5 mg/kg Körpergewicht und Tag.

**B. Feldversuch zur Wirksamkeit von Ponazuril im Vergleich zu Toltrazuril zur 15 Behandlung natürlicher Infektionen von Weidelämmern mit Coccidiose:**

Gruppe (Infektion /Behandlung)	Infektion (Parasiten/Weg)	Behandlung (Formulierung/ Dosis)	Tiere (Art/Anzahl/ Haltung)	Parameter
2 Gruppen, die am Tag 7 mit Toltrazuril als Drench behandelt wurden.	Infektion mit Eimeria spp. auf der Weide (wichtigste Spezies E. ovinoidalis und E. crandallis)/natürliche Infektion	5 % w/v ige Suspension, 20 mg/kg	Schafe/10 bis 24 Tiere pro Gruppe (159 Schafe insgesamt)/ Feldversuch	Oocystenausscheidung, Sterblichkeit, Konsistenz der Exkremeante, Gewichtszunahme.
3 Gruppen die am Tag 7 mit Ponazuril als Drench behandelt wurden		5 % w/v ige Suspension, 10 und 20 mg/kg		
3 Gruppen unbehandelt.				

Das Ziel der Versuche war es, die Wirksamkeit von Toltrazuril und Ponazuril gegen natürliche Infektionen mit Erregern der Familie Eimeria zu vergleichen.

20

Die Wirkstoffe wurden in drei aufeinanderfolgenden Experimenten verglichen:

Experiment 1: unbehandelte Kontrolle – Toltrazuril 20 mg/kg – Ponazuril 20 mg/kg

Experiment 2: unbehandelte Kontrolle – Ponazuril 20 mg/kg

Experiment 3: unbehandelte Kontrolle – Toltrazuril 20 mg/kg – Ponazuril 10 mg/kg.

5

Als Hauptparameter wurden die Oocysten-Exkretion und die Konsistenz der Exkremente benutzt. Das Gewicht der Tiere wurde bei Gelegenheit ebenfalls kontrolliert.

10 Der Infektionsdruck war im Zeitraum der Untersuchung gering. Sowohl Toltrazuril als auch Ponazuril waren unter den Testbedingungen voll wirksam.

**C: Wirksamkeit von Toltrazuril und Ponazuril zur Behandlung von experimentellen Infektionen von Ferkeln mit Isospora suis.**

15 *Das Ziel dieses Versuches war die Untersuchung der Wirksamkeit unterschiedlicher Dosierungen von Toltrazuril und Ponazuril gegen Ferkel-Coccidiose.*

20 2 Gruppen (A und B) 3 Wochen alter Ferkel wurden am Tag 0 via Magensonde mit  $5*10^3$  Oocysten von Isospora suis infiziert. Gruppe C wurde als infizierte, unbehandelte Kontrollgruppe gehalten.

Alle Gruppen erhielten Toltrazuril bzw. Ponazuril als Einzeldosis entsprechend ihrem individuellen Körpergewicht am Tag 3 nach der Infektion.

25 Gruppe A     I. Toltrazuril 10 mg/kg Körpergewicht  
                  II. Toltrazuril 20 mg/kg Körpergewicht

Gruppe B     I. Ponazuril 10 mg/kg Körpergewicht  
                  II. Ponazuril 20 mg/kg Körpergewicht

30 Gruppe C     keine Gabe

Tag			Coprological examination MacMaster													
			-3	0	3	4	5	6	7	9	11	13	15	17	19	21
Gruppe A	I.	1.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	II.	1.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gruppe B	I.	1.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	II.	1.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gruppe C	1.	-	-	-	-	-	0,2	0,3	4,8	38	72	74	78	48,8	12	
	2.	-	-	-	-	-	0,3	0,3	1,1	46	98	84,6	86	62,4	10	
	3.	-	-	-	-	-	-	0,2	1,8	57,5	102	98	88	46,8	9,6	
	4.	-	-	-	-	-	0,1	0,4	5,6	61	144	116	82,4	38,8	7,2	

**Vergleich der Toxizität eines Sulfids (Toltrazuril) mit dem entsprechenden Sulfon (Ponazuril):**

5

Die folgenden Toxizitätsdaten wurden gemäß den OECD/GLP Richtlinien, insbesondere OECD 414, 401 und 408 ermittelt. Die Untersuchungen zur Teratogenität der Verbindungen wurden gemäß den US-Richtlinien - "Teratogenicity study", Guidelines for Registering Pesticides in the U.S.A., U.S. Environmental Protection

10 Agency, Hazard Evaluation: Human and Domestic Animals. U.S. Federal Register, Vol. 43, paragraph 163.83-3, adopted November 1982 - durchgeführt.

Untersuchung	Toltrazuril		Ponazuril	
	Dosierung ( <u>NOEL</u> )	NOEL mg/kg Körpergewicht	Dosierung ( <u>NOEL</u> )	NOEL mg/kg Körpergewicht
LD50 Ratte p.o.	1600-5000 mg/kg Körpergewicht	< 1000	> 5000	<b>5000</b>
Subchronisch Ratte	0, <u>15</u> , 60, 240 ppm	<b>1.1</b>	0, 50, <u>150</u> , 250, 1000, 4000 ppm	<b>11.2</b>
Subchronisch Hund	0, <u>1.5</u> , 4.5, 13.5 mg/kg Körper- gewicht	<b>1.5</b>	0, <u>200</u> , 1000, 5000 ppm	<b>8.3</b>
Teratogenität Ratte	0, <u>1</u> , 3, 10, 30 mg/kg Körpergewicht	<b>1.0</b>	10, 30, <u>90</u> , 300 mg/kg Körpergewicht	<b>90</b>
Teratogenität Kaninchen	0, 0.5, 0.75, 1, <u>2</u> , 3, 10 mg/kg Körpergewicht	<b>2.0</b>	10, <u>30</u> , 90, 300 mg/kg Körpergewicht	<b>30</b>

**Herstellbeispiele**

## Allgemeines Herstellungsverfahren

- 5 Die nachfolgend angegebenen Suspensionen können nach den folgenden Verfahren hergestellt werden:

10 Die Substanzen werden jeweils zusammen gerührt, bis eine homogene Suspension entsteht und der pH-Wert wird auf einen gewünschten Bereich eingestellt. Der Suspensionsstabilisator Bentonit bzw. Natriumalginat wird dabei gegebenenfalls bei ca. 80 bzw. ca. 40°C aufgeschlossen. Nach Herstellung kann die Suspension in geeignete Behältnisse abgefüllt werden.

In den Rezepturen sind die Mengen jeweils in Gramm [g] angegeben.

15

**Beispiel 1 (Suspension)**

	Ponazuril mikrofein	10,0
	Polyoxyl-35-Castoröl	5,0
20	p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,075
	p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,025
	Natriumcarboxymethylcellulose	1,0
	Wasser entmin.	ad 100,0 g

25

**Beispiel 2 (Suspension)**

	Ponazuril mikrofein	1,0
	p-Hydroxybenzoësäuremethylester	0,075
	p-Hydroxybenzoësäurepropylester	0,025
30	Natriumalginat*	1,0
	Wasser entmin.	ad 100,0 g

- 25 -

\* Bei 40°C aufgeschlossen

**Beispiel 3 (Suspension)**

5

Ponazuril mikrofein 50,0

Bentonit\*\* 3,5

Xanthan 3,0

Dioctylnatriumsulfosuccinat 2,5

10 Simethicon-Emulsion 1,0

Natriumbenzoat 2,0

Natriumpropionat 2,0

Citronensäurepulver 4,0-10,0

1,2-Propylenglykol 105,0

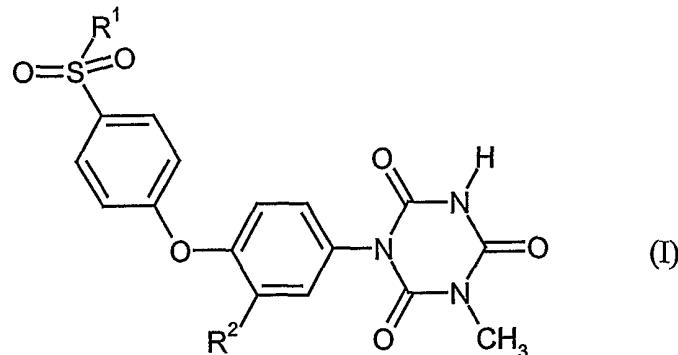
15 Wasser entmin. ad 1030,0 g

Der pH-Wert wird durch entsprechende Dosierung von Citronensäure auf 3,4 bis 4,2 eingestellt.

20 \*\* Wie vom Hersteller empfohlen, wird das Bentonit vorzugsweise zunächst in wässriger Suspension auf 80°C erhitzt und nach dem Quellen mit den übrigen Zutaten zu einer Suspension verarbeitet.

**Patentansprüche:**

## 1. Verwendung von Verbindungen der Formel (I)



5 in welcher

R¹ für Halogenalkyl steht,

10 R² für Alkyl, Alkoxy, Halogen oder SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> steht, sowie ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung der Coccidiose in Tieren.

## 2. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Mitteln gegen Coccidiose.

15

## 3. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Form einer wässrigen oralen Suspension appliziert werden.

20

## 4. Mittel zur Verwendung gemäß Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine oral applizierbare wässrige Suspension von Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 handelt.

25

## 5. Mittel gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine wässrige Suspension handelt.

6. Mittel gemäß Anspruch 4, enthaltend:

- 5                   A) Verbindungen der Formel (I) in Konzentrationen von 0,1 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt von 1 bis 10 Gew.-%.
- 10                  B) Suspensionsstabilisatoren wie z.B. Bentonite und/oder Xanthane in Konzentrationen von jeweils 0,01 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,05 bis 1 Gew.-%.
- 15                  C) gegebenenfalls Netzmittel ionischer oder nichtionischer Art in Konzentrationen von 0,01 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,1 bis 0,5 Gew.-%.
- 20                  D) gegebenenfalls Entschäumer auf z.B. Silikon-Basis in Konzentrationen von 0,01 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,05 bis 0,5 Gew.-%.
- 25                  E) gegebenenfalls Feuchthaltemittel in Konzentrationen von 1 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt von 5 bis 20 Gew.-%.
- F) gegebenenfalls Konservierungsstoffe oder auch Kombinationen davon in Konzentrationen von 0,001 bis 5 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,1 bis 0,5 Gew.-%.
- G) gegebenenfalls saure oder basische Substanzen in den erforderlichen Konzentrationen zur Einstellung des pH-Wertes.
- 30                  7. Verfahren zur Bekämpfung der Coccidiose bei Tieren, dadurch gekennzeichnet, dass man dem betreffenden Tier ein Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, verabreicht.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09060

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 C07D251/34 A61K31/53 A61P31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category <sup>o</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 27 18 799 A (BAYER AG) 9 November 1978 (1978-11-09) cited in the application example 1 ---	1-7
X	DE 24 13 722 A (BAYER AG) 16 October 1975 (1975-10-16) cited in the application claims ---	1-7
X	EP 0 123 217 A (BAYER AG) 31 October 1984 (1984-10-31) claim 1 ---	1-7 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

3 October 2001

12/10/2001

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09060

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 62519 A (KUHN MATTHIAS ;ROHDE BETTINA (DE); BAYER AG (DE); SCHNABEL HELMUT) 9 December 1999 (1999-12-09) cited in the application claims ----	1-7
X	WO 00 37084 A (BAYER AG) 29 June 2000 (2000-06-29) claims ----	1-7
X	WO 00 19964 A (HUNDLEY BRUCE ;MACLIN ROBERT (US); DELUCCA PATRICK (US); GEBREKIDA) 13 April 2000 (2000-04-13) claims ----	1-7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09060

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 2718799	A 09-11-1978	DE	2718799 A1	09-11-1978
		AU	524141 B2	02-09-1982
		AU	3545778 A	01-11-1979
		BE	866389 A1	26-10-1978
		FR	2388559 A1	24-11-1978
		GB	1571368 A	16-07-1980
		HK	67683 A	23-12-1983
		IE	47681 B1	30-05-1984
		IT	1095611 B	10-08-1985
		JP	1428112 C	25-02-1988
		JP	53136525 A	29-11-1978
		JP	62038324 B	17-08-1987
		JP	1656420 C	13-04-1992
		JP	3008743 B	06-02-1991
		JP	62253346 A	05-11-1987
		KE	3325 A	16-09-1983
		LU	79519 A1	28-11-1978
		MY	36484 A	31-12-1984
		SG	51183 G	19-04-1984
		US	4219552 A	26-08-1980
		ZA	7802382 A	25-04-1979
DE 2413722	A 16-10-1975	DE	2413722 A1	16-10-1975
		AT	344187 B	10-07-1978
		AT	198277 A	15-11-1977
		AT	342062 B	10-03-1978
		AT	209175 A	15-07-1977
		AU	7928675 A	23-09-1976
		BE	826900 A1	22-09-1975
		BG	26378 A3	15-03-1979
		BG	26379 A4	15-03-1979
		CA	1033735 A1	27-06-1978
		CH	613956 A5	31-10-1979
		CS	190469 B2	31-05-1979
		DD	120439 A5	12-06-1976
		DK	117175 A , B ,	22-09-1975
		EG	12361 A	31-03-1979
		ES	435819 A1	16-03-1977
		ES	451575 A1	16-10-1977
		FI	750812 A , B ,	22-09-1975
		FR	2264543 A1	17-10-1975
		GB	1461375 A	13-01-1977
		HU	169970 B	28-03-1977
		IE	40950 B1	12-09-1979
		IT	1044601 B	21-04-1980
		JP	1296035 C	26-12-1985
		JP	50129582 A	13-10-1975
		JP	60018658 B	11-05-1985
		JP	1251852 C	26-02-1985
		JP	51007133 A	21-01-1976
		JP	59028535 B	13-07-1984
		JP	1327123 C	16-07-1986
		JP	60023374 A	05-02-1985
		JP	60053024 B	22-11-1985
		JP	1327124 C	16-07-1986
		JP	60023375 A	05-02-1985
		JP	60053025 B	22-11-1985
		LU	72090 A1	04-02-1976

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09060

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 2413722	A	NL	7503345 A ,B,	23-09-1975
		PH	11710 A	30-05-1978
		RO	74067 A1	12-04-1982
		SE	422461 B	08-03-1982
		SE	7503232 A	22-09-1975
		US	3966725 A	29-06-1976
		ZA	7501757 A	25-02-1976
EP 0123217	A 31-10-1984	DE	3314739 A1	25-10-1984
		AU	2710484 A	25-10-1984
		CS	8402914 A2	15-08-1985
		DK	203784 A	24-10-1984
		EP	0123217 A1	31-10-1984
		ES	531836 D0	16-12-1984
		ES	8502102 A1	16-03-1985
		JP	59196873 A	08-11-1984
		ZA	8402967 A	24-12-1984
WO 9962519	A 09-12-1999	DE	19824483 A1	09-12-1999
		AU	4364299 A	20-12-1999
		BR	9910936 A	06-03-2001
		CN	1304310 T	18-07-2001
		WO	9962519 A1	09-12-1999
		EP	1091740 A1	18-04-2001
WO 0037084	A 29-06-2000	AU	2198100 A	12-07-2000
		WO	0037084 A1	29-06-2000
WO 0019964	A 13-04-2000	AU	6297299 A	26-04-2000
		BR	9914385 A	17-07-2001
		EP	1119255 A2	01-08-2001
		WO	0019964 A2	13-04-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09060

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D251/34 A61K31/53 A61P31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 27 18 799 A (BAYER AG) 9. November 1978 (1978-11-09) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 1 ---	1-7
X	DE 24 13 722 A (BAYER AG) 16. Oktober 1975 (1975-10-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-7
X	EP 0 123 217 A (BAYER AG) 31. Oktober 1984 (1984-10-31) Anspruch 1 ---	1-7 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
3. Oktober 2001	12/10/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  De Jong, B

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09060

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 62519 A (KUHN MATTHIAS ; ROHDE BETTINA (DE); BAYER AG (DE); SCHNABEL HELMUT) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-7
X	WO 00 37084 A (BAYER AG) 29. Juni 2000 (2000-06-29) Ansprüche ---	1-7
X	WO 00 19964 A (HUNDLEY BRUCE ; MACLIN ROBERT (US); DELUCCA PATRICK (US); GEBREKIDA) 13. April 2000 (2000-04-13) Ansprüche -----	1-7

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09060

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 2718799	A	09-11-1978	DE	2718799 A1	09-11-1978	
			AU	524141 B2	02-09-1982	
			AU	3545778 A	01-11-1979	
			BE	866389 A1	26-10-1978	
			FR	2388559 A1	24-11-1978	
			GB	1571368 A	16-07-1980	
			HK	67683 A	23-12-1983	
			IE	47681 B1	30-05-1984	
			IT	1095611 B	10-08-1985	
			JP	1428112 C	25-02-1988	
			JP	53136525 A	29-11-1978	
			JP	62038324 B	17-08-1987	
			JP	1656420 C	13-04-1992	
			JP	3008743 B	06-02-1991	
			JP	62253346 A	05-11-1987	
			KE	3325 A	16-09-1983	
			LU	79519 A1	28-11-1978	
			MY	36484 A	31-12-1984	
			SG	51183 G	19-04-1984	
			US	4219552 A	26-08-1980	
			ZA	7802382 A	25-04-1979	
DE 2413722	A	16-10-1975	DE	2413722 A1	16-10-1975	
			AT	344187 B	10-07-1978	
			AT	198277 A	15-11-1977	
			AT	342062 B	10-03-1978	
			AT	209175 A	15-07-1977	
			AU	7928675 A	23-09-1976	
			BE	826900 A1	22-09-1975	
			BG	26378 A3	15-03-1979	
			BG	26379 A4	15-03-1979	
			CA	1033735 A1	27-06-1978	
			CH	613956 A5	31-10-1979	
			CS	190469 B2	31-05-1979	
			DD	120439 A5	12-06-1976	
			DK	117175 A , B ,	22-09-1975	
			EG	12361 A	31-03-1979	
			ES	435819 A1	16-03-1977	
			ES	451575 A1	16-10-1977	
			FI	750812 A , B ,	22-09-1975	
			FR	2264543 A1	17-10-1975	
			GB	1461375 A	13-01-1977	
			HU	169970 B	28-03-1977	
			IE	40950 B1	12-09-1979	
			IT	1044601 B	21-04-1980	
			JP	1296035 C	26-12-1985	
			JP	50129582 A	13-10-1975	
			JP	60018658 B	11-05-1985	
			JP	1251852 C	26-02-1985	
			JP	51007133 A	21-01-1976	
			JP	59028535 B	13-07-1984	
			JP	1327123 C	16-07-1986	
			JP	60023374 A	05-02-1985	
			JP	60053024 B	22-11-1985	
			JP	1327124 C	16-07-1986	
			JP	60023375 A	05-02-1985	
			JP	60053025 B	22-11-1985	
			LU	72090 A1	04-02-1976	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09060

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2413722	A	NL 7503345 A ,B, PH 11710 A RO 74067 A1 SE 422461 B SE 7503232 A US 3966725 A ZA 7501757 A	23-09-1975 30-05-1978 12-04-1982 08-03-1982 22-09-1975 29-06-1976 25-02-1976
EP 0123217	A 31-10-1984	DE 3314739 A1 AU 2710484 A CS 8402914 A2 DK 203784 A EP 0123217 A1 ES 531836 D0 ES 8502102 A1 JP 59196873 A ZA 8402967 A	25-10-1984 25-10-1984 15-08-1985 24-10-1984 31-10-1984 16-12-1984 16-03-1985 08-11-1984 24-12-1984
WO 9962519	A 09-12-1999	DE 19824483 A1 AU 4364299 A BR 9910936 A CN 1304310 T WO 9962519 A1 EP 1091740 A1	09-12-1999 20-12-1999 06-03-2001 18-07-2001 09-12-1999 18-04-2001
WO 0037084	A 29-06-2000	AU 2198100 A WO 0037084 A1	12-07-2000 29-06-2000
WO 0019964	A 13-04-2000	AU 6297299 A BR 9914385 A EP 1119255 A2 WO 0019964 A2	26-04-2000 17-07-2001 01-08-2001 13-04-2000