



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 26 838 T2** 2007.11.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 392 281 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 26 838.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/14926**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 985 421.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/049641**

(86) PCT-Anmeldetag: **18.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.03.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/277** (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

248900 20.12.2000 CH

(73) Patentinhaber:

Novartis AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

**PFENNING MEINIG & PARTNER GbR, 80339
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**DUCRAY, Pierre, F-68128 Village-Neuf, FR;
BOUVIER, Jacques, CH-2000 Neuchatel, CH**

(54) Bezeichnung: **Amidoacetonitrile zur Bekämpfung von Endoparasiten**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

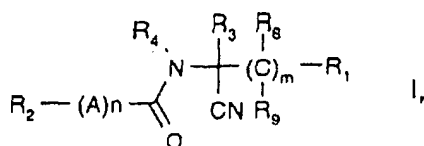
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von bekannten Aminoacetonitrilverbindungen bei der Bekämpfung von Endoparasiten, speziell Helminthen, bei warmblütigem Nutzvieh und Haustieren.

[0002] Es sind Versuche durchgeführt worden, um Helminthen zu bekämpfen, wobei die endoparasitischen Nematoden die Ursache von schweren Krankheiten von Säugern und Geflügel sein können, unter Verwendung einer weniger wichtigen Klasse an Wirkstoffen, beispielsweise Milbemycinen. Jedoch können die Wirkstoffe, die bis heute in der Literatur offenbart sind, nicht immer die Erfordernisse erfüllen, die das Wirksamkeits- und Aktivitätsspektrum betreffen. Es besteht daher die Notwendigkeit nach Wirkstoffen mit verbesserten pestiziden Eigenschaften. Es ist nun herausgefunden worden, daß die hier beschriebenen Aminoacetonitrilverbindungen ausgezeichnete Eigenschaften gegen Endoparasiten aufweisen.

[0003] Aminoacetonitrilverbindungen mit pestizider, speziell insektizider, Aktivität für den Schutz von Pflanzen werden beispielsweise in EP 0 953 565 A2 beschrieben. Es ist überraschenderweise gezeigt worden, daß die folgende Auswahl an Verbindungen der Formel I ebenso ausnahmsweise gute Aktivität gegen Endoparasiten von Warmbluttieren aufweist und durch das Wirtstier sehr gut toleriert wird.

[0004] Die Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel



worin

R_1 substituiertes C_1 - C_4 -Alkylen bedeutet, wobei die Substituenten aus der Gruppe ausgewählt sind, umfassend unsubstituiertes Aryloxy oder Aryloxy, das durch R_5 mono- bis penta-substituiert ist, und unsubstituiertes Pyridyloxy oder Pyridyloxy, das durch R_5 mono- bis tetra-substituiert ist, wobei die Substituenten dieselben oder unterschiedlich sein können, wenn ihre Anzahl größer als 1 ist;

R_2 unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das durch R_5 mono- bis penta-substituiert ist, oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl, das durch R_5 mono- bis tetra-substituiert ist, bedeutet;

R_3 Methyl ist;

R_4 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Halogen- C_1 - C_6 -alkyl bedeutet;

R_5 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxy, C_2 - C_6 -Alkenyl, Halogen- C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, Halogen- C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkylcarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxy carbonyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxy carbonyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfinyl, Halogen, Cyano oder Nitro bedeutet; A $C(R_6)(R_7)$, $CH=CH$ oder $C\equiv C$ bedeutet;

R_6 und R_7 entweder unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxy oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl bedeuten; oder zusammen C_2 - C_6 -Alkylen bedeuten;

R_5 und R_9 Wasserstoff sind;

m und n unabhängig voneinander 0 oder 1 sind;

und gegebenenfalls Enantiomeren davon,

mit der Maßgabe, daß, wenn m 0 ist, dann R_1 erhalten bleibt.

[0005] Alkyl – als eine Gruppe per se und als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen, wie Halogenalkyl, Alkoxy und Alkylthio, – ist in jedem Fall aufgrund der speziellen Anzahl an Kohlenstoffatomen in der in Frage kommenden Gruppe oder Verbindung entweder geradkettig, d. h. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl, oder verzweigt, beispielsweise Isopropyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Isopentyl, Neopentyl oder Isohexyl.

[0006] Cycloalkyl – als eine Gruppe per se und als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen, wie Halogenocycloalkyl, Cycloalkoxy und Cycloalkylthio, – ist in jedem Fall aufgrund der speziellen Anzahl an Kohlenstoffatomen in der in Frage kommenden Gruppe oder Verbindung Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl.

[0007] Alkenyl – als eine Gruppe per se und als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen – ist in jedem Fall aufgrund der speziellen Anzahl an Kohlenstoffatomen in der in Frage kommenden Gruppe oder Verbindung und der konjugierten oder isolierten Doppelbindungen – entweder geradkettig, beispielsweise

Allyl, 2-Butenyl, 3-Pentenyl, 1-Hexenyl, 1-Heptenyl, 1,3-Hexadienyl oder 1,3-Octadienyl, oder verzweigt, beispielsweise Isopropenyl, Isobutenyl, Isoprenyl, tert-Pentenyl, Isohexenyl, Isoheptenyl oder Isooctenyl.

[0008] Alkynyl – als eine Gruppe per se und als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen – ist in jedem Fall aufgrund der speziellen Anzahl an Kohlenstoffatomen in der in Frage kommenden Gruppe oder Verbindung und den konjugierten oder isolierten Doppelbindungen – entweder geradkettig, beispielsweise Propargyl, 2-Butinyl, 3-Pentinyl, 1-Hexinyl, 1-Heptinyl, 3-Hexen-1-ynyl oder 1,5-Heptadien-3-ynyl, oder verzweigt, beispielsweise 3-Methylbut-1-ynyl, 4-Ethylpent-1-ynyl, 4-Methylhex-2-ynyl oder 2-Methylhept-3-ynyl.

[0009] Aryloxy ist Phenylloxy oder 1- oder 2-Naphthylloxy.

[0010] In der Regel bedeutet Halogen Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Dasselbe trifft auf Halogen in Kombination mit anderen Bedeutungen zu, wie Halogenalkyl oder Halogenphenyl.

[0011] Halogen-substituierte Kohlenstoff-enthaltende Gruppen und Verbindungen können teilweise halogeniert oder perhalogeniert sein, wobei im Fall von mehrfacher Halogenierung die Halogensubstituenten identisch oder unterschiedlich sein können. Beispiele von Halogenalkyl – als eine Gruppe per se und als Strukturelement von anderen Gruppen und Verbindungen, wie Halogen-alkoxy oder Halogen-alkylthio, – sind Methyl, das durch Fluor, Chlor und/oder Brom mono- bis trisubstituiert ist, wie CHF_2 oder CF_3 ; Ethyl, das durch Fluor, Chlor und/oder Brom mono- bis pentasubstituiert ist, wie CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF oder CClFCHClF ; Propyl oder Isopropyl, das durch Fluor, Chlor und/oder Brom mono- bis heptasubstituiert ist, wie $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHFCF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ oder $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; Butyl oder eines seiner Isomere, das durch Fluor, Chlor und/oder Brom mono- bis nonasubstituiert ist, wie $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CHFCF}_3$ oder $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; Pentyl oder eines seiner Isomere, das durch Fluor, Chlor und/oder Brom ein- bis elfmal substituiert ist, wie $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ oder $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; und Hexyl oder eines seiner Isomere, das durch Fluor, Chlor und/oder Brom ein- bis dreizehnmal substituiert ist, wie $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ oder $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

[0012] Alkoxygruppen weisen bevorzugt eine Kettenlänge von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen auf. Alkoxy ist beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy und tert-Butoxy, sowie die Isomere Pentyloxy und Hexyloxy; bevorzugt Methoxy und Ethoxy. Halogenalkoxygruppen weisen bevorzugt eine Kettenlänge von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen auf. Halogenalkoxy ist beispielsweise Fluormethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2-Chlorethoxy, 2,2-Difluorethoxy und 2,2,2-Trichlorethoxy; bevorzugt Difluormethoxy, 2-Chlorethoxy und Trifluormethoxy.

[0013] Bevorzugte Ausführungsformen innerhalb des Umfangs der Erfindung sind:

- (1) Eine Verbindung der Formel I, worin R_1 substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl ist, wobei die Substituenten aus der Gruppe ausgewählt sind, umfassend unsubstituiertes Phenylloxy oder Phenylloxy, das durch R_5 mono- bis tri-substituiert ist, wobei die Substituenten identisch oder unterschiedlich sein können, wenn ihre Anzahl größer als 1 ist; insbesondere substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_2$ -Alkyl, wobei die Substituenten aus der Gruppe ausgewählt sind, umfassend unsubstituiertes Phenylloxy oder Phenylloxy, das durch R_5 mono- bis tri-substituiert ist, wobei die Substituenten identisch oder unterschiedlich sein können, wenn ihre Anzahl größer als 1 ist; am stärksten bevorzugt substituiertes Methylen, wobei die Substituenten aus der Gruppe ausgewählt sind, umfassend unsubstituiertes Phenylloxy oder Phenylloxy, das durch R_5 mono- bis di-substituiert ist, wobei die Substituenten identisch oder unterschiedlich sein können, wenn ihre Anzahl größer als 1 ist;
- (2) eine Verbindung der Formel I, worin R_2 unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das durch R_5 mono- bis penta-substituiert ist, insbesondere Phenyl, das durch R_5 mono- bis tri-substituiert ist; am stärksten bevorzugt Phenyl, das durch R_5 mono- bis di-substituiert ist, ist;
- (3) eine Verbindung der Formel I, worin R_4 Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl; insbesondere Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_2$ -Alkyl; am stärksten bevorzugt Wasserstoff, ist;
- (4) eine Verbindung der Formel I, worin R_5 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl, Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxy, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkenyl, Halogen- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkinyl, Halogen- $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkinyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -Cycloalkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylcarbonyl, Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylcarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxycarbonyl, Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkoxycarbonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylsulfonyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkylsulfinyl, Halogen, Cyano oder Nitro; speziell $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoxy, Halogen, Cyano oder Nitro; am stärksten bevorzugt $\text{C}_1\text{-C}_2$ -Alkyl, Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alkyl, Halogen, Cyano oder Nitro; speziell Halogen- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alkyl oder Halogen, ist;
- (5) eine Verbindung der Formel I, worin A $\text{C}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$ oder $\text{CH}=\text{CH}$; speziell $\text{C}(\text{R}_6)(\text{R}_7)$, ist;
- (6) eine Verbindung der Formel I, worin R_6 und R_7 entweder unabhängig voneinander Wasserstoff; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl sind; oder zusammen $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkyl; speziell unabhängig voneinander Wasser-

stoff oder C₁-C₂-Alkyl; am stärksten bevorzugt Wasserstoff, sind;

(7) eine Verbindung der Formel I, worin m 0 ist;

(8) eine Verbindung der Formel I, worin n 1 ist;

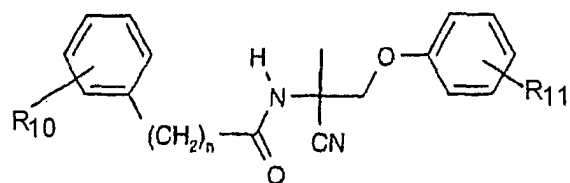
(9) eine Verbindung der Formel I, worin R₁ substituiertes Methylen ist, wobei die Substituenten aus der Gruppe ausgewählt sind, umfassend unsubstituiertes Phenyloxy oder Phenyloxy, das durch R₅ mono- bis di-substituiert ist, wobei die Substituenten identisch oder unterschiedlich sein können, wenn ihre Anzahl größer als 1 ist; R₂ Phenyl ist, das durch R₅ mono- bis di-substituiert ist; R₃ Methyl ist, R₄ Wasserstoff ist, R₅ Halogen-C₁-C₂-alkyl oder Halogen ist; A C(R₆)(R₇) ist; R₆ und R₇ Wasserstoff sind, m 0 ist und n 1 ist.

[0014] Die Verbindungen der Formel I, die in der folgenden Tabelle genannt sind, sind besonders bevorzugt.

[0015] Die Verbindungen I können in Form von einem der möglichen Isomere oder als ein Gemisch davon beispielsweise in Abhängigkeit der Anzahl, absoluten und relativen Konfigurationen der asymmetrischen Kohlenstoffatome als reine Isomere, wie Antipoden und/oder Diastereoisomere, oder als isomere Gemische, wie enantiomere Gemische, beispielsweise Racemate, diastereoisomere Gemische oder racemische Gemische vorliegen; die Erfindung bezieht sich sowohl auf die reinen Isomere sowie alle der möglichen isomeren Gemische, und ist wie hierin zuvor und hierin nachstehend als solches zu verstehen, selbst wenn stereochemische Einzelheiten nicht in jedem Fall speziell genannt werden.

[0016] Die Synthese der Verbindungen wird beispielsweise in EP 0 953 565 A2 beschrieben.

Tabelle 1



Nr.	n	R ₁₀	R ₁₁	phys. Daten
1.1	0	2-Cl	2-Cl	
1.2	0	2-Cl	3-Cl	
1.3	0	2-Cl	4-Cl	Smp. 137-9°
1.4	0	2-Cl	2,3-Cl ₂	
1.5	0	2-Cl	2,4-Cl ₂	
1.6	0	2-Cl	2,5-Cl ₂	
1.7	0	2-Cl	2,6-Cl ₂	Smp. 178-80°
1.8	0	2-Cl	3,4-Cl ₂	
1.9	0	2-Cl	3,5-Cl ₂	
1.10	0	2-Cl	2-CF ₃	Smp. 47-49°
1.11	0	2-Cl	3-CF ₃	
1.12	0	2-Cl	4-CF ₃	Smp. 131-3°
1.13	0	3-Cl	2-Cl	
1.14	0	3-Cl	3-Cl	
1.15	0	3-Cl	4-Cl	
1.16	0	3-Cl	2,3-Cl ₂	
1.17	0	3-Cl	2,4-Cl ₂	
1.18	0	3-Cl	2,5-Cl ₂	
1.19	0	3-Cl	2,6-Cl ₂	
1.20	0	3-Cl	3,4-Cl ₂	
1.21	0	3-Cl	3,5-Cl ₂	
1.22	0	3-Cl	2-CF ₃	
1.23	0	3-Cl	3-CF ₃	
1.24	0	3-Cl	4-CF ₃	
1.25	0	4-Cl	2-Cl	
1.26	0	4-Cl	3-Cl	

1.27	0	4-Cl	4-Cl	
1.28	0	4-Cl	2,3-Cl ₂	
1.29	0	4-Cl	2,4-Cl ₂	
1.30	0	4-Cl	2,5-Cl ₂	
1.31	0	4-Cl	2,6-Cl ₂	
1.32	0	4-Cl	3,4-Cl ₂	
1.33	0	4-Cl	3,5-Cl ₂	
1.34	0	4-Cl	2-CF ₃	
1.35	0	4-Cl	3-CF ₃	
1.36	0	4-Cl	4-CF ₃	
1.37	0	2,3-Cl ₂	2-Cl	
1.38	0	2,3-Cl ₂	3-Cl	
1.39	0	2,3-Cl ₂	4-Cl	Smp.190-2°
1.40	0	2,3-Cl ₂	2,3-Cl ₂	
1.41	0	2,3-Cl ₂	2,4-Cl ₂	
1.42	0	2,3-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
1.43	0	2,3-Cl ₂	2,6-Cl ₂	
1.44	0	2,3-Cl ₂	3,4-Cl ₂	
1.45	0	2,3-Cl ₂	3,5-Cl ₂	
1.46	0	2,3-Cl ₂	2-CF ₃	
1.47	0	2,3-Cl ₂	3-CF ₃	
1.48	0	2,3-Cl ₂	4-CF ₃	Smp.155-7°
1.49	0	2,4-Cl ₂	2-Cl	
1.50	0	2,4-Cl ₂	3-Cl	Smp.122-3°
1.51	0	2,4-Cl ₂	4-Cl	Smp.143-5°
1.52	0	2,4-Cl ₂	2,3-Cl ₂	
1.53	0	2,4-Cl ₂	2,4-Cl ₂	
1.54	0	2,4-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
1.55	0	2,4-Cl ₂	2,6-Cl ₂	
1.56	0	2,4-Cl ₂	3,4-Cl ₂	
1.57	0	2,4-Cl ₂	3,5-Cl ₂	
1.58	0	2,4-Cl ₂	2-CF ₃	
1.59	0	2,4-Cl ₂	3-CF ₃	

1.60	0	2,4-Cl ₂	4-CF ₃	Smp. 99-102°
1.61	0	2,5-Cl ₂	2-Cl	
1.62	0	2,5-Cl ₂	3-Cl	
1.63	0	2,5-Cl ₂	4-Cl	
1.64	0	2,5-Cl ₂	2,3-Cl ₂	
1.65	0	2,5-Cl ₂	2,4-Cl ₂	
1.66	0	2,5-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
1.67	0	2,5-Cl ₂	2,6-Cl ₂	
1.68	0	2,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂	
1.69	0	2,5-Cl ₂	3,5-Cl ₂	
1.70	0	2,5-Cl ₂	2-CF ₃	
1.71	0	2,5-Cl ₂	3-CF ₃	
1.72	0	2,5-Cl ₂	4-CF ₃	
1.73	0	2,6-Cl ₂	2-Cl	
1.74	0	2,6-Cl ₂	3-Cl	
1.75	0	2,6-Cl ₂	4-Cl	
1.76	0	2,6-Cl ₂	2,3-Cl ₂	
1.77	0	2,6-Cl ₂	2,4-Cl ₂	
1.78	0	2,6-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
1.79	0	2,6-Cl ₂	2,6-Cl ₂	
1.80	0	2,6-Cl ₂	3,4-Cl ₂	
1.81	0	2,6-Cl ₂	3,5-Cl ₂	
1.82	0	2,6-Cl ₂	2-CF ₃	
1.83	0	2,6-Cl ₂	3-CF ₃	
1.84	0	2,6-Cl ₂	4-CF ₃	
1.85	0	3,4-Cl ₂	2-Cl	
1.86	0	3,4-Cl ₂	3-Cl	
1.87	0	3,4-Cl ₂	4-Cl	
1.88	0	3,4-Cl ₂	2,3-Cl ₂	
1.89	0	3,4-Cl ₂	2,4-Cl ₂	
1.90	0	3,4-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
1.91	0	3,4-Cl ₂	2,6-Cl ₂	
1.92	0	3,4-Cl ₂	3,4-Cl ₂	

1.93	0	3,4-Cl ₂	3,5-Cl ₂	
1.94	0	3,4-Cl ₂	2-CF ₃	
1.95	0	3,4-Cl ₂	3-CF ₃	
1.96	0	3,4-Cl ₂	4-CF ₃	Smp. 93-5°
1.97	0	3,5-Cl ₂	2-Cl	
1.98	0	3,5-Cl ₂	3-Cl	
1.99	0	3,5-Cl ₂	4-Cl	
1.100	0	3,5-Cl ₂	2,3-Cl ₂	
1.101	0	3,5-Cl ₂	2,4-Cl ₂	
1.102	0	3,5-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
1.103	0	3,5-Cl ₂	2,6-Cl ₂	
1.104	0	3,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂	
1.105	0	3,5-Cl ₂	3,5-Cl ₂	
1.106	0	3,5-Cl ₂	2-CF ₃	
1.107	0	3,5-Cl ₂	3-CF ₃	
1.108	0	3,5-Cl ₂	4-CF ₃	
1.109	0	2-CF ₃	2-Cl	
1.110	0	2-CF ₃	3-Cl	
1.111	0	2-CF ₃	4-Cl	
1.112	0	2-CF ₃	2,3-Cl ₂	
1.113	0	2-CF ₃	2,4-Cl ₂	
1.114	0	2-CF ₃	2,5-Cl ₂	
1.115	0	2-CF ₃	2,6-Cl ₂	Smp. 168-70°
1.116	0	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	
1.117	0	2-CF ₃	3,5-Cl ₂	
1.118	0	2-CF ₃	2-CF ₃	
1.119	0	2-CF ₃	3-CF ₃	
1.120	0	2-CF ₃	4-CF ₃	Smp. 148.5°
1.121	0	3-CF ₃	2-Cl	
1.122	0	3-CF ₃	3-Cl	
1.123	0	3-CF ₃	4-Cl	
1.124	0	3-CF ₃	2,3-Cl ₂	
1.125	0	3-CF ₃	2,4-Cl ₂	

1.126	0	3-CF ₃	2,5-Cl ₂	
1.127	0	3-CF ₃	2,6-Cl ₂	
1.128	0	3-CF ₃	3,4-Cl ₂	
1.129	0	3-CF ₃	3,5-Cl ₂	
1.130	0	3-CF ₃	2-CF ₃	
1.131	0	3-CF ₃	3-CF ₃	
1.132	0	3-CF ₃	4-CF ₃	
1.133	0	4-CF ₃	2-Cl	
1.134	0	4-CF ₃	3-Cl	Smp.160-2°
1.135	0	4-CF ₃	4-Cl	Smp.147-9°
1.136	0	4-CF ₃	2,3-Cl ₂	
1.137	0	4-CF ₃	2,4-Cl ₂	
1.138	0	4-CF ₃	2,5-Cl ₂	
1.139	0	4-CF ₃	2,6-Cl ₂	
1.140	0	4-CF ₃	3,4-Cl ₂	
1.141	0	4-CF ₃	3,5-Cl ₂	
1.142	0	4-CF ₃	2-CF ₃	
1.143	0	4-CF ₃	3-CF ₃	
1.144	0	4-CF ₃	4-CF ₃	Smp.140-3°
1.145	1	2-Cl	2-Cl	
1.146	1	2-Cl	3-Cl	
1.147	1	2-Cl	4-Cl	
1.148	1	2-Cl	2,3-Cl ₂	
1.149	1	2-Cl	2,4-Cl ₂	
1.150	1	2-Cl	2,5-Cl ₂	
1.151	1	2-Cl	2,6-Cl ₂	
1.152	1	2-Cl	3,4-Cl ₂	
1.153	1	2-Cl	3,5-Cl ₂	
1.154	1	2-Cl	2-CF ₃	
1.155	1	2-Cl	3-CF ₃	
1.156	1	2-Cl	4-CF ₃	
1.157	1	3-Cl	2-Cl	
1.158	1	3-Cl	3-Cl	

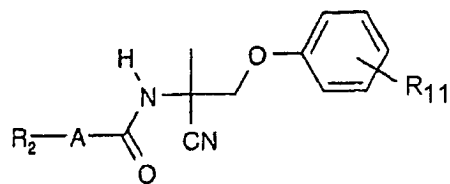
1.159	1	3-Cl	4-Cl
1.160	1	3-Cl	2,3-Cl ₂
1.161	1	3-Cl	2,4-Cl ₂
1.162	1	3-Cl	2,5-Cl ₂
1.163	1	3-Cl	2,6-Cl ₂
1.164	1	3-Cl	3,4-Cl ₂
1.165	1	3-Cl	3,5-Cl ₂
1.166	1	3-Cl	2-CF ₃
1.167	1	3-Cl	3-CF ₃
1.168	1	3-Cl	4-CF ₃
1.169	1	4-Cl	2-Cl
1.170	1	4-Cl	3-Cl
1.171	1	4-Cl	4-Cl
1.172	1	4-Cl	2,3-Cl ₂
1.173	1	4-Cl	2,4-Cl ₂
1.174	1	4-Cl	2,5-Cl ₂
1.175	1	4-Cl	2,6-Cl ₂
1.176	1	4-Cl	3,4-Cl ₂
1.177	1	4-Cl	3,5-Cl ₂
1.178	1	4-Cl	2-CF ₃
1.179	1	4-Cl	3-CF ₃
1.180	1	4-Cl	4-CF ₃
1.181	1	2,3-Cl ₂	2-Cl
1.182	1	2,3-Cl ₂	3-Cl
1.183	1	2,3-Cl ₂	4-Cl
1.184	1	2,3-Cl ₂	2,3-Cl ₂
1.185	1	2,3-Cl ₂	2,4-Cl ₂
1.186	1	2,3-Cl ₂	2,5-Cl ₂
1.187	1	2,3-Cl ₂	2,6-Cl ₂
1.188	1	2,3-Cl ₂	3,4-Cl ₂
1.189	1	2,3-Cl ₂	3,5-Cl ₂
1.190	1	2,3-Cl ₂	2-CF ₃
1.191	1	2,3-Cl ₂	3-CF ₃

1.192	1	2,3-Cl ₂	4-CF ₃	
1.193	1	2,4-Cl ₂	2-Cl	
1.194	1	2,4-Cl ₂	3-Cl	Smp. 151-3°
1.195	1	2,4-Cl ₂	4-Cl	Smp. 102-4°
1.196	1	2,4-Cl ₂	2,3-Cl ₂	
1.197	1	2,4-Cl ₂	2,4-Cl ₂	
1.198	1	2,4-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
1.199	1	2,4-Cl ₂	2,6-Cl ₂	
1.200	1	2,4-Cl ₂	3,4-Cl ₂	
1.201	1	2,4-Cl ₂	3,5-Cl ₂	
1.202	1	2,4-Cl ₂	2-CF ₃	
1.203	1	2,4-Cl ₂	3-CF ₃	
1.204	1	2,4-Cl ₂	4-CF ₃	Smp. 94-6°
1.205	1	2,5-Cl ₂	2-Cl	
1.206	1	2,5-Cl ₂	3-Cl	
1.207	1	2,5-Cl ₂	4-Cl	
1.208	1	2,5-Cl ₂	2,3-Cl ₂	
1.209	1	2,5-Cl ₂	2,4-Cl ₂	
1.210	1	2,5-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
1.211	1	2,5-Cl ₂	2,6-Cl ₂	
1.212	1	2,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂	
1.213	1	2,5-Cl ₂	3,5-Cl ₂	
1.214	1	2,5-Cl ₂	2-CF ₃	
1.215	1	2,5-Cl ₂	3-CF ₃	
1.216	1	2,5-Cl ₂	4-CF ₃	
1.217	1	2,6-Cl ₂	2-Cl	
1.218	1	2,6-Cl ₂	3-Cl	
1.219	1	2,6-Cl ₂	4-Cl	
1.220	1	2,6-Cl ₂	2,3-Cl ₂	
1.221	1	2,6-Cl ₂	2,4-Cl ₂	
1.222	1	2,6-Cl ₂	2,5-Cl ₂	
1.223	1	2,6-Cl ₂	2,6-Cl ₂	
1.224	1	2,6-Cl ₂	3,4-Cl ₂	

1.225	1	2,6-Cl ₂	3,5-Cl ₂
1.226	1	2,6-Cl ₂	2-CF ₃
1.227	1	2,6-Cl ₂	3-CF ₃
1.228	1	2,6-Cl ₂	4-CF ₃
1.229	1	3,4-Cl ₂	2-Cl
1.230	1	3,4-Cl ₂	3-Cl
1.231	1	3,4-Cl ₂	4-Cl
1.232	1	3,4-Cl ₂	2,3-Cl ₂
1.233	1	3,4-Cl ₂	2,4-Cl ₂
1.234	1	3,4-Cl ₂	2,5-Cl ₂
1.235	1	3,4-Cl ₂	2,6-Cl ₂
1.236	1	3,4-Cl ₂	3,4-Cl ₂
1.237	1	3,4-Cl ₂	3,5-Cl ₂
1.238	1	3,4-Cl ₂	2-CF ₃
1.239	1	3,4-Cl ₂	3-CF ₃
1.240	1	3,4-Cl ₂	4-CF ₃
1.241	1	3,5-Cl ₂	2-Cl
1.242	1	3,5-Cl ₂	3-Cl
1.243	1	3,5-Cl ₂	4-Cl
1.244	1	3,5-Cl ₂	2,3-Cl ₂
1.245	1	3,5-Cl ₂	2,4-Cl ₂
1.246	1	3,5-Cl ₂	2,5-Cl ₂
1.247	1	3,5-Cl ₂	2,6-Cl ₂
1.248	1	3,5-Cl ₂	3,4-Cl ₂
1.249	1	3,5-Cl ₂	3,5-Cl ₂
1.250	1	3,5-Cl ₂	2-CF ₃
1.251	1	3,5-Cl ₂	3-CF ₃
1.252	1	3,5-Cl ₂	4-CF ₃
1.253	1	2-CF ₃	2-Cl
1.254	1	2-CF ₃	3-Cl
1.255	1	2-CF ₃	4-Cl
1.256	1	2-CF ₃	2,3-Cl ₂
1.257	1	2-CF ₃	2,4-Cl ₂

1.258	1	2-CF ₃	2,5-Cl ₂	
1.259	1	2-CF ₃	2,6-Cl ₂	
1.260	1	2-CF ₃	3,4-Cl ₂	
1.261	1	2-CF ₃	3,5-Cl ₂	
1.262	1	2-CF ₃	2-CF ₃	
1.263	1	2-CF ₃	3-CF ₃	
1.264	1	2-CF ₃	4-CF ₃	
1.265	1	3-CF ₃	2-Cl	
1.266	1	3-CF ₃	3-Cl	
1.267	1	3-CF ₃	4-Cl	
1.268	1	3-CF ₃	2,3-Cl ₂	
1.269	1	3-CF ₃	2,4-Cl ₂	
1.270	1	3-CF ₃	2,5-Cl ₂	
1.271	1	3-CF ₃	2,6-Cl ₂	
1.272	1	3-CF ₃	3,4-Cl ₂	
1.273	1	3-CF ₃	3,5-Cl ₂	
1.274	1	3-CF ₃	2-CF ₃	
1.275	1	3-CF ₃	3-CF ₃	
1.276	1	3-CF ₃	4-CF ₃	
1.277	1	4-CF ₃	2-Cl	
1.278	1	4-CF ₃	3-Cl	Smp.136-8°
1.279	1	4-CF ₃	4-Cl	Smp.133-5°
1.280	1	4-CF ₃	2,3-Cl ₂	
1.281	1	4-CF ₃	2,4-Cl ₂	
1.282	1	4-CF ₃	2,5-Cl ₂	
1.283	1	4-CF ₃	2,6-Cl ₂	
1.284	1	4-CF ₃	3,4-Cl ₂	
1.285	1	4-CF ₃	3,5-Cl ₂	
1.286	1	4-CF ₃	2-CF ₃	
1.287	1	4-CF ₃	3-CF ₃	
1.288	1	4-CF ₃	4-CF ₃	Smp.126-8°

Tabelle 2



Nr.	A	R ₁₁	R ₂	phys. Daten
2.1	-	H	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 137°
2.2	-	2-F	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 155°
2.3	-	2-Cl	C ₆ H ₄ -2-F	
2.4	-	2-Cl	C ₆ H ₄ -4-F	
2.5	-	2-Cl	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	
2.6	-	2-Cl	C ₆ H ₄ -4-C(O)CH ₃	Smp. 135-7°
2.7	-	2-Cl	C ₆ H ₃ -2,6-F ₂	Smp. 108-11°
2.8	-	2-Cl	C ₆ H ₃ -2-F-4-CF ₃	
2.9	-	2-CF ₃	C ₆ H ₃ -2,6-F ₂	Smp. 40-4°
2.10	-	2-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-CH ₃	Smp. 147-50°
2.11	-	2-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-t-C ₄ H ₉	Smp. 160-3°
2.12	-	2-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	Smp. 180-2°
2.13	-	2-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-OC ₆ H ₅	Smp. 45-9°
2.14	-	2-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-SCF ₃	Smp. 78-82°
2.15	-	2-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-C(O)OCH ₃	Smp. 144-6°
2.16	-	2-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-C(O)CF ₃	Smp. 52-6°
2.17	-	2-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-C ₆ H ₅	Smp. 137-40°
2.18	-	2-CF ₃	C ₆ H ₃ -2,4-(CF ₃) ₂	Smp. 49-52°
2.19	-	2-CF ₃	C ₆ H ₃ -2-F-4-CF ₃	
2.20	-	2-CF ₃	C ₆ H ₃ -3-F-4-CF ₃	Smp. 149-50°
2.21	-	2-CF ₃	3-C ₅ H ₃ N-6-Cl	Smp. 138-40°
2.22	-	2-OCH ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 86°
2.23	-	2-OCF ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 105°
2.24	-	4-S(O ₂)CH ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	
2.25	-	2-C(O)OCH ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 118°
2.26	-	2,4-F ₂	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 130°

2.27	-	2,5-F ₂	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 125°
2.28	-	2,5-Cl ₂	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 140°
2.29	-	2-Cl, 4-CH ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 133°
2.30	-	2-Cl, 5-CH ₃	C ₆ H ₄ -4-C(O)CF ₃	Smp. 46-50°
2.31	-	2-Cl, 5-CH ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 141°
2.32	-	2-Cl, 4-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 146°
2.33	-	2-Cl, 4-OCH ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 122°
2.34	-	2,5-(CH ₃) ₂	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 71°
2.35	-	2-F, 5-CH ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 133°
2.36	-	2-F, 5-CF ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 127°
2.37	-	2,3,6-F ₃	C ₆ H ₄ -4-CF ₃	Smp. 150-1°

[0017] Die Verbindungen I gemäß der Erfindung besitzen ein bemerkenswert breites Aktivitätsspektrum und sind wertvolle Wirkstoffe im Bereich der Schädlingsbedämpfung, einschließlich insbesondere der Bekämpfung von Endoparasiten, speziell Helminthen, bei Tieren, während sie von Warmbluttieren, Fischen und Pflanzen gut toleriert werden. Diese umfassen endoparasitische Nematoden, die die Ursache für schwere Krankheiten von Säugern und Geflügel sein können, beispielsweise Schafe, Schweine, Ziegen, Vieh, Pferde, Esel, Hunde, Katzen, Meerschweinchen und exotische Vögel. Typische Nematoden von dieser Indikation sind: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Charbertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris und Parascaris. Der besondere Vorteil der Verbindungen der Formel I ist ihre Wirksamkeit gegen diese Parasiten, die gegen Wirkstoffe, die auf Benzimidazol basieren, resistent sind.

[0018] Bestimmte Schädlinge der Spezies Nematodirus, Cooperia und Oesophagostomum befallen den Darmtrakt des Wirtstieres, während andere der Spezies Haemonchus und Ostertagia im Magen parasitisch sind und die der Spezies Dictyocaulus in dem Lungengewebe parasitisch sind. Parasiten der Familien Filariidae und Setariidae können in dem Innenzellgewebe und in den Organen gefunden werden, beispielsweise dem Herz, den Blutgefäßen, den Lymphgefäßen und dem subkutanen Bindegewebe. Ein besonders bemerkenswerter Parasit ist der Herzwurm des Hundes, Dirofilaria immitis. Die Verbindungen der Formel I sind gegen diese Parasiten sehr wirksam.

[0019] Außerdem sind die Verbindungen der Formel I zur Bekämpfung von menschlichen pathogenen Parasiten geeignet. Von diesen sind typische Vertreter, die in dem Verdauungstrakt auftreten, die der Spezies Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Trichuris und Enterobius. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind ebenso gegen Parasiten der Spezies Wuchereria, Brugia, Onchocerca und Loa von der Familie der Filariidae, die im Blut, im Gewebe und in verschiedenen Organen auftreten, und ebenso gegen Dracunculus und Parasiten der Spezies Strongyloides und Trichinella, die speziell den Magen-Darm-Trakt befallen, wirksam.

[0020] Die gute pestizide Aktivität der Verbindungen der Formel I entspricht einer Sterblichkeitsrate von mindestens 50 bis 60 % der genannten Schädlinge. Insbesondere sind die Verbindungen der Formel I hinsichtlich der ausnahmsweise langen Wirkungsdauer bemerkenswert.

[0021] Die Verbindungen der Formel I werden bevorzugt in nicht-modifizierter Form oder bevorzugt zusammen mit den Hilfsmitteln, die konventionell in der Formulierungstechnik verwendet werden, eingesetzt und können deshalb in einer bekannten Weisen verarbeitet werden, um beispielsweise emulgierbare Konzentrate, direkt verdünnbare Lösungen, verdünnte Emulsionen, lösliche Pulver, Granulate oder Mikroenkapselungen in polymeren Substanzen zu erhalten. Was die Zusammensetzungen betrifft, werden die Verabreichungsverfahren gemäß der beabsichtigten Ziele und der vorherrschenden Umstände ausgewählt.

[0022] Die Formulierung, d. h. die Mittel, Präparate oder Zusammensetzungen, die den Wirkstoff der Formel I oder Kombinationen dieser Wirkstoffe mit anderen Wirkstoffen, und gegebenenfalls ein festes oder flüssiges Hilfsmittel enthalten, werden in einer an sich bekannten Weise hergestellt, beispielsweise durch gründliches Mischen und/oder Mahlen der Wirkstoffe mit Verteilungszusammensetzungen, beispielsweise mit Lösungsmit-

teln, festen Trägern und gegebenenfalls oberflächenaktiven Verbindungen (oberflächenaktiven Mitteln).

[0023] Die in Frage kommenden Lösungsmittel können sein: Alkohole, wie Ethanol, Propanol oder Butanol, und Glykole und ihre Ether und Ester, wie Propylenglykol, Dipropylenglykolether, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonomethyl- oder -ethylether, Ketone, wie Cyclohexanon, Isophoron oder Diacetanolalkohol, stark polare Lösungsmittel, wie N-Methyl-2-pyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, oder Wasser, Pflanzenöle, wie Raps-, Rizinus-, Kokosnuß- oder Sojabohnenöl, und gegebenenfalls auch Silikonöle.

[0024] Bevorzugte Verabreichungsformen zur Verwendung bei Warmbluttieren bei der Bekämpfung von Helminthen umfassen Lösungen, Emulsionen, Suspensionen (Beizen), Nahrungsmittelzusätze, Pulver, Tabletten, einschließlich Brausetabletten, große Pillen, Kapseln, Mikrokapseln und Aufgießformulierungen, wobei die physiologische Kompatibilität der Formulierungsträgerstoffe berücksichtigt werden müssen.

[0025] Die Bindemittel für Tabletten und große Pillen können chemisch modifizierte, polymere, natürliche Substanzen sein, die in Wasser oder in Alkohol löslich sind, wie Stärke, Cellulose oder Proteinderivate (beispielsweise Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Proteine, wie Zein, Gelatine und dergleichen), sowie synthetische Polymere, wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon usw. Die Tabletten enthalten ebenso Füllstoffe (beispielsweise Stärke, mikrokristalline Cellulose, Zucker, Laktose usw.), Gleitmittel und Lösungsvermittler.

[0026] Wenn die Anthelminthika in Form von Futterkonzentraten vorliegen, dann sind die verwendeten Träger beispielsweise Kraftfutter, Futterkörner oder Proteinkonzentrate. Diese Futterkonzentrate oder -zusammensetzungen können neben den Wirkstoffen ebenso Additive, Vitamine, Antibiotika, Chemotherapeutika oder andere Pestizide, in erster Linie Bakteriostatika, Fungistatika, Kokzidiostatika oder sogar Hormonpräparate, Substanzen, die anabolische Wirkung aufweisen, oder Substanzen, die das Wachstum beschleunigen, enthalten, welche die Qualität des Tierfleisches für den Schlachter beeinflussen, oder welche für den Organismus in einer anderen Weise von Nutzen sind. Wenn die Zusammensetzungen oder die darin enthaltenden Wirkstoffe der Formel I direkt zu dem Futter oder zu den Selbsttränkebecken zugegeben werden, dann enthält das formulierte Futter oder Trinkwasser die Wirkstoffe beispielsweise in einer Konzentration von 0,0005 bis 0,02 Gew.-% (5 bis 200 ppm).

[0027] Die Verbindungen der Formel I gemäß der Erfindung können allein oder in Kombination mit anderen Bioziden verwendet werden. Sie können mit Pestiziden mit denselben Wirkungskreisen kombiniert werden, um beispielsweise die Aktivität zu erhöhen, oder mit Substanzen mit einem anderen Wirkungskreis, um beispielsweise den Aktivitätsbereich zu erweitern. Es kann ebenso sinnvoll sein, sogenannte Abwehrmittel zuzugeben. Wenn der Aktivitätsbereich auf Endoparasiten, beispielsweise Würmer, erweitert werden soll, werden die Verbindungen der Formel I geeigneterweise mit Substanzen mit endoparasitischen Eigenschaften kombiniert. Natürlich können sie ebenso in Kombination mit antibakteriellen Zusammensetzungen verwendet werden. Da die Verbindungen der Formel I Adultizide sind, d. h. da sie insbesondere gegen das Erwachsenenstadium der Zielparasiten wirksam sind, kann die Zugabe von Pestiziden, die statt dessen das Jugendstadium der Parasiten befallen, sehr vorteilhaft sein. In dieser Weise wird der größte Teil dieser Parasiten, die großen wirtschaftlichen Schaden anrichten, abgedeckt werden. Außerdem wird diese Wirkung wesentlich zur Vermeidung der Bildung von Resistenz beitragen. Viele Kombinationen können ebenso zu synergistischen Wirkungen führen, d. h. die Gesamtmenge an Wirkstoff kann verringert werden, was aus ökologischer Sicht wünschenswert ist. Bevorzugte Gruppen von Kombinationspartnern und besonders bevorzugte Kombinationspartner werden im folgenden genannt, wobei die Kombinationen einen oder mehrere dieser Partner zusätzlich zu einer Verbindung der Formel I enthalten können.

[0028] Geeignete Partner in dem Gemisch können Biozide, beispielsweise die Insektizide und Akarizide mit variierendem Aktivitätsmechanismus, sein, die im folgenden genannt werden und seit längerem dem Fachmann bekannt waren, beispielsweise Chitinsyntheseinhibitoren, Wachstumsregulatoren; Wirkstoffe, die als Juvenilhormone fungieren; Wirkstoffe, die als Adultizide fungieren; Breitband-Insektizide, Breitband-Akarizide und Nematizide; und ebenso die allgemein bekannten Anthelminthika und Insekten- und/oder Akarizidenabschreckenden Substanzen, die Abwehrmittel oder Entfernungsmittel.

[0029] Beispiele von geeigneten Insektiziden und Akariziden sind:

1. Abamectin
2. AC 303 630
3. Acephat
4. Acrinathrin
5. Alanycarb
6. Aldicarb
7. α -Cypermethrin
8. Alphamethrin
9. Amitraz
10. Avermectin B ₁
11. AZ 60541
12. Azinphos A
13. Azinphos M
14. Azinphos-methyl
15. Azocyclotin
16. <i>Bacillus subtil.</i> toxin
17. Bendiocarb

18. Benfuracarb
19. Bensultap
20. β -Cyfluthrin
21. Bifenthrin
22. BPMC
23. Brofenprox
24. Bromophos A
25. Bufencarb
26. Buprofezin
27. Butocarboxin
28. Butylpyridaben
29. Cadusafos
30. Carbaryl
31. Carbofuran
32. Carbophenthion
33. Cartap
34. Chloethocarb

35. Chlorethoxyfos
36. Chlorfenapyr
37. Chlorfluazuron
38. Chlormephos
39. Chlorpyrifos
40. Cis-Resmethrin
41. Clocythrin
42. Clofentezin
43. Cyanophos
44. Cycloprothrin
45. Cyfluthrin
46. Cyhexatin
47. D 2341
48. Deltamethrin
49. Demeton M
50. Demeton S
51. Demeton-S-methyl

52. Dibutylaminothio
53. Dichlofenthion
54. Dicliphos
55. Diethion
56. Diflubenzuron
57. Dimethoat
58. Dimethylvinphos
59. Dioxathion
60. DPX-MP062
61. Edifenphos
62. Enamectin
63. Endosulfan
64. Esfenvalerat
65. Ethiofencarb
66. Ethion
67. Ethofenprox
68. Ethoprophos
69. Etrimphos
70. Fenamiphos
71. Fenazaquin
72. Fenbutatinoxid
73. Fenitrothion
74. Fenobucarb
75. Fenothiocarb
76. Fenoxycarb
77. Fenpropathrin
78. Fenpyrad
79. Fenpyroximate
80. Fenthion
81. Fenvalerate
82. Fipronil
83. Fluazinam

84. Fluazuron
85. Flucycloxuron
86. Flucythrinat
87. Flufenoxuron
88. Flufenprox
89. Fonophos
90. Formothion
91. Fosthiazat
92. Fubfenprox
93. HCH
94. Heptenophos
95. Hexaflumuron
96. Hexythiazox
97. Hydroprene
98. Imidacloprid
99. Insekten-aktive Pilze
100. Insekten-aktive Nematoden
101. Insekten-aktive Viren
102. Iprobenfos
103. Isufenphos
104. Isoprocarb
105. Isoxathion
106. Ivermectin
107. λ -Cyhalothrin
108. Lufenuron
109. Malathion
110. Mecarbam
111. Mesulfenphos
112. Metaldehyd
113. Methamidophos

114. Methiocarb
115. Methomyl
116. Methoprene
117. Metolcarb
118. Mevinphos
119. Milbemectin
120. Moxidectin
121. Naled
122. NC 184
123. NI-25, Acetamiprid
124. Nitenpyram
125. Omethoat
126. Oxamyl
127. Oxydemethon M
128. Oxydeprofos
129. Parathion
130. Parathion-methyl
131. Permethrin
132. Phenthoat
133. Phorat
134. Phosalone
135. Phosmet
136. Phoxim
137. Pirimicarb
138. Pirimiphos A
139. Pirimiphos M
140. Promecarb
141. Propaphos
142. Propoxur
143. Prothiofos
144. Prothoat
145. Pyrachlophos

146. Pyradaphenthion	161. Tebufenpyrad	176. Triazamate
147. Pyresmethrin	162. Tebupirimphos	177. Triazophos
148. Pyrethrum	163. Teflubenzuron	178. Triazuron
149. Pyridaben	164. Tefluthrin	179. Trichlorfon
150. Pyrimidifen	165. Temephos	180. Triflumuron
151. Pyriproxyfen	166. Terbam	181. Trimethacarb
152. RH 5992	167. Terbufos	182. Vamidothion
153. RH-2485	168. Tetrachlorvinphos	183. XMC (3,5,-Xy- lylmethylcarbamate)
154. Salithion	169. Thiafenox	184. Xylcarb
155. Sebufos	170. Thiodicarb	185. YI 5301/5302
156. Silafluofen	171. Thiofanox	186. ζ-Cypermethrin
157. Spinosad	172. Thionazin	187. Zetamethrin
158. Sulfotep	173. Thuringiensin	
159. Sulprofos	174. Tralomethrin	
160. Tebufenozide	175. Triarthen	

[0030] Beispiele von geeigneten Anthelminthika werden im folgenden genannt, einige Vertreter haben insektizide und akarizide Aktivität zusätzlich zu der anthelminthischen Aktivität, und sind teilweise bereits in der obigen Liste.

- (A1) Praziquantel = 2-Cyclohexylcarbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-α]isochinolin
- (A2) Closantel = 3,5-Diiod-N-[5-chlor-2-methyl-4(α-cyano-4-chlorbenzyl)phenyl]salicylamid
- (A3) Triclabendazole = 5-Chlor-6-(2,3-dichlorphenoxy)-2-methylthio-1H-benzimidazol
- (A4) Levamisol = L-(-)-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazo[2,1b]thiazol
- (A5) Mebendazole = (5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbaminsäuremethylester
- (A6) Omphalotin = ein makrocyclisches Fermentationsprodukt des Fungus Omphalotus olearius, beschrieben in WO 97/20857
- (A7) Abamectin = Avermectin B1
- (A8) Ivermectin = 22,23-Dihydroavermectin B1
- (A9) Moxidectin = 5-O-Demethyl-28-deoxy-25-(1,3-dimethyl-1-butenyl)-6,28-epoxy-23-(methoxyimino)-milbemycin B
- (A10) Doramectin = 25-Cyclohexyl-5-O-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-avermectin A1a
- (A11) Milbemectin = Gemisch aus Milbemycin A3 und Milbemycin A4
- (A12) Milbemycinnoxim = 5-Oxim von Milbemectin

[0031] Nicht-einschränkende Beispiele von geeigneten Abwehrmitteln und Entfernungsmitteln sind:

- (R1) DEET (N,N-Diethyl-m-toluamid)
- (R2) KBR 3023 N-Butyl-2-oxycarbonyl-(2-hydroxy)-piperidin
- (R3) Cymiazol = N-2,3-Dihydro-3-methyl-1,3-thiazol-2-yliden-2,4-xylylen

[0032] Die Partner in dem Gemisch sind den Spezialisten auf diesem Gebiet wohl bekannt. Die meisten werden in verschiedenen Auflagen des Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, und anderen in den verschiedenen Auflagen von The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA oder in der Patentliteratur beschrieben. Deshalb ist die folgende Auflistung auf einige Stellen beschränkt, wo sie mittels der Beispiele gefunden werden können.

- (I) 2-Methyl-2-(methylthio)propionaldehyd-O-methylcarbamoyloxim (Aldicarb), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 26;
- (II) S-(3,4-Dihydro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ylmethyl)O,O-dimethylphosphordithioat (Azinphos-methyl), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 67;
- (III) Ethyl-N-[2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-ylloxycarbonyl(methyl)aminothio]-N-isopropyl-β-alaninat

- (Benfuracarb), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 96;
- (IV) 2-Methylbiphenyl-3-ylmethyl-(Z)-(1RS)-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-enyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat (Bifenthrin), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 118;
- (V) 2-tert-Butylimino-3-isopropyl-5-phenyl-1,3,5-thiadiazian-4-on (Buprofezin), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 157;
- (VI) 2,3-Dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl-methylcarbammat (Carbofuran), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 186;
- (VII) 2,3-Dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl-(dibutylaminothio)methylcarbammat (Carbosulfan), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 188;
- (VIII) S,S-(2-Dimethylaminotrimethylen)-bis(thiocarbamat) (Cartap), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 193;
- (IX) 1-[3,5-Dichlor-4-(3-chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyloxy)phenyl]-3-(2,6-difluorbenzoyl)-harnstoff (Chlorflua-zuron), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 213;
- (X) O,O-Diethyl-O-3,5,6-trichlor-2-pyridyl-phosphorthioat (Chlorpyrifos), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 235;
- (XI) (RS)- α -Cyano-4-fluor-3-phenoxybenzyl-(1RS,3RS;1RS,3RS)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-di-methylcyclopropan-carboxylat (Cyfluthrin), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 293;
- (XII) Gemisch aus (S)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(Z)-(1R,3R)-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethyl-cyclopropan-carboxylat und (R)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(Z)-(1R,3R)-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprope-nyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat (Lambda-Cyhalothrin), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 300;
- (XIII) Racemat, bestehend aus (S)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(Z)-(1R,3R)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcy-clopropan-carboxylat und (R)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,3S)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat (Alpha-Cypermethrin), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 308;
- (XIV) ein Gemisch aus Stereoisomeren von (S)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(1RS,3RS,1RS,3RS)-3-(2,2-di-chlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat (zeta-Cypermethrin), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 314;
- (XV) (S)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(1R,3R)-3-(2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat (Delta-methrin), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 344;
- (XVI) (4-Chlorphenyl)-3-(2,6-difluorbenzoyl)harnstoff (Diflubenzuron), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 395;
- (XVII) (1,4,5,6,7,7-Hexachlor-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-ylenbismethylen)-sulfit (Endosulfan), aus The Pesti-ci-de Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 459;
- (XVIII) α -Ethylthio-o-tolyl-methylcarbammat (Ethiofencarb), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The Bri-tish Crop Protection Council, London, Seite 479;
- (XIX) O,O-Dimethyl-O-4-nitro-m-tolyl-phosphorthioat (Fenitrothion), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 514;
- (XX) 2-sec-Butylphenyl-methylcarbammat (Fenobucarb), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 516;
- (XXI) (RS)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(RS)-2-(4-chlorphenyl)-3-methylbutyrat (Fenvalerate), aus The Pesti-ci-de Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 539;
- (XXII) S-[Formyl(methyl)carbamoylmethyl]-O,O-dimethyl-phosphordithioat (Formothion), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 625;
- (XXIII) 4-Methylthio-3,5-xylyl-methylcarbammat (Methiocarb), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 813;
- (XXIV) 7-Chlorbicyclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-yl-dimethylphosphat (Heptenophos), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 670;
- (XXV) 1-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-N-nitroimidazolidin-2-ylidenamin (Imidacloprid), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 706;
- (XXVI) 2-Isopropylphenyl-methylcarbammat (Isoprocarb), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 729;
- (XXVII) O,S-Dimethyl-phosphoramidothioat (Methamidophos), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 808;
- (XXVIII) S-Methyl-N-(methylcarbamoyloxy)thioacetimidat (Methomyl), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 815;
- (XXIX) Methyl-3-(dimethoxyphosphinoyloxy)but-2-enoat (Mevinphos), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl.

(1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 844;
 (XXX) O,O-Diethyl-O-4-nitrophenyl-phosphorothioat (Parathion), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 926;
 (XXXI) O,O-Dimethyl-O-4-nitrophenyl-phosphorothioat (Parathion-methyl), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 928;
 (XXXII) S-6-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ylmethyl-O,O-diethyl-phosphordithioat (Phosalone), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 963;
 (XXXIII) 2-Dimethylamino-5,6-dimethylpyrimidin-4-yl-dimethylcarbammat (Pirimicarb), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 985;
 (XXXIV) 2-Isopropoxyphenyl-methylcarbammat (Propoxur), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1036;
 (XXXV) 1-(3,5-Dichlor-2,4-difluorphenyl)-3-(2,6-difluorbenzoyl)harnstoff (Teflubenzuron), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1158;
 (XXXVI) S-tert-Butylthiomethyl-O,O-dimethyl-phosphordithioat (Terbufos), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1165;
 (XXXVII) Ethyl-(3-tert-butyl-1-dimethylcarbamoyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl-thio)-acetat, (Triazamate), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1224;
 (XXXVIII) Abamectin, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 3;
 (XXXIX) 2-sec-Butylphenyl-methylcarbammat (Fenobucarb), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 516;
 (XL) N-tert-Butyl-N-(4-ethylbenzoyl)-3,5-dimethylbenzohydrazid (Tebufenozide), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1147;
 (XLI) (\pm)-5-Amino-1-(2,6-dichlor- α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-trifluormethylsulfenylpyrazol-3-carbonitril (Fipronil), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 545;
 (XLII) (RS)- α -Cyano-4-fluor-3-phenoxybenzyl(1RS,3RS;1RS,3RS)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (beta-Cyfluthrin), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 295;
 (XLIII) (4-Ethoxyphenyl)-[3-(4-fluor-3-phenoxyphenyl)propyl](dimethyl)silan (Silafuofen), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1105;
 (XLIV) tert-Butyl(E)- α -(1,3-dimethyl-5-phenoxy-pyrazol-4-yl-methylenamino-oxy)-p-toluat (Fenpyroximate), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 530;
 (XLV) 2-tert-Butyl-5-(4-tert-butylbenzylthio)-4-chlorpyridazin-3(2H)-on (Pyridaben), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1161;
 (XLVI) 4-[[4-(1,1-Dimethylphenyl)phenyl]ethoxy]-chinazolin (Fenazaquin), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 507;
 (XLVII) 4-Phenoxyphenyl-(RS)-2-(pyridyloxy)propyl-ether (Pyriproxyfen), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1073;
 (XLVIII) 5-Chlor-N-{2-[4-(2-ethoxyethyl)-2,3-dimethylphenoxy]ethyl}-6-ethylpyrimidin-4-amin (Pyrimidifen), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1070;
 (XLIX) (E)-N-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-N-ethyl-N-methyl-2-nitrovinylidendiamin (Nitenpyram), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 880;
 (L) (E)-N¹-[(6-Chlor-3-pyridyl)methyl]-N²-cyano-N¹-methylacetamidin (NI-25, Acetamiprid), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 9;
 (LI) Avermectin B₁, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 3;
 (LII) ein Insekten-aktives Extrakt aus einer Pflanze, speziell (2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-Hexahydro-2-isopropenyl-8,9-dimethoxy-chromeno [3,4-b]furo[2,3-h]chromen-6-on (Rotenone), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1097; und ein Extrakt aus Azadirachta indica, speziell Azadirachtin, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 59; und
 (LIII) ein Präparat, das Insekten-aktive Nematoden enthält, bevorzugt Heterorhabditis bacteriophora und Heterorhabditis megidis, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 671; Steinemema feltiae, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1115 und Steinernema scapterisci, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1116;
 (LIV) ein Präparat, erhältlich von Bacillus subtilis, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 72; oder aus einem Stamm von Bacillus thuringiensis mit der Ausnahme von Verbindungen, isoliert aus GC91 oder aus NCTC11821; The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 73;

(LV) ein Präparat, das Insekten-aktive Fungi enthält, bevorzugt *Verticillium lecanii*, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1266; *Beauveria brogniartii*, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 85 und *Beauveria bassiana*, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 83;

(LVI) ein Präparat, das Insekten-aktive Viren enthält, bevorzugt Neodipridon Sertifer NPV, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1342; *Mamestra brassicae* NPV, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 759 und *Cydia pomonella* granulosis-Virus, aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 291;

(CLXXXI) 7-Chlor-2,3,4a,5-tetrahydro-2-[methoxycarbonyl(4-trifluormethoxyphenyl)carbamoyl]indol[1,2e]oxazolin-4 α -carboxylat (DPX-MP062, Indoxycarb), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 453;

(CLXXXII) N-tert-Butyl-N'-(3,5-dimethylbenzoyl)-3-methoxy-2-methylbenzohydrazid (RH-2485, Methoxyfenozide), aus The Pesticide Manual, 11. Aufl. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1094; und

(CLXXXIII) (N'-[4-Methoxy-biphenyl-3-yl]-hydrazincarbonsäureisopropylester (D 2341), aus Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487–493; (R2) Book of Abstracts, 212. ACS National Meeting Orlando, FL, 25.–29. August (1996), AGRO-020. Herausgeber: American Chemical Society, Washington, D. C. CONEN: 63BFAF.

[0033] In der Regel enthalten die anthelminthischen Zusammensetzungen der Erfindung 0,1 bis 99 Gew.-%, speziell 0,1 bis 95 Gew.-% Wirkstoff der Formel I, Ia oder Gemische davon, 99,9 bis 1 Gew.-%, speziell 99,8 bis 5 Gew.-% einer festen oder flüssigen Beimischung, einschließlich 0 bis 25 Gew.-%, speziell 0,1 bis 25 Gew.-% eines oberflächenaktiven Mittels.

[0034] Die Verabreichung der Zusammensetzungen gemäß der Erfindung an die Tiere, die behandelt werden sollen, kann topisch, peroral, parenteral oder subkutan stattfinden, wobei die Zusammensetzung in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen (Beizen), Pulvern, Tabletten, großen Pillen, Kapseln und Aufgießformulierungen vorliegt.

[0035] Das Aufgieß- oder Spot-on-Verfahren besteht aus dem Applizieren der Verbindung der Formel I auf eine spezielle Stelle der Haut oder Deckschicht, vorteilhafterweise auf den Nacken oder das Rückgrat des Tieres. Dies findet beispielsweise durch Applizieren eines Tupfens oder Sprays der Aufgieß- oder Spot-on-Formulierung auf eine relativ kleine Fläche der Deckschicht statt, von wo der Wirkstoff beinahe automatisch über breite Flächen des Pelzes wegen des sich ausbreitenden Wesens der Komponenten in der Formulierung und unterstützt durch die Bewegungen des Tieres verteilt wird.

[0036] Aufgieß- oder Spot-on-Formulierungen enthalten geeigneterweise Träger, die die schnelle Verteilung über die Hautoberfläche oder in der Deckschicht des Wirtstieres fördern, und werden im allgemeinen als Ausbreitungssöle betrachtet. Geeignete Träger sind beispielsweise ölige Lösungen; alkoholische und isopropanolische Lösungen, wie Lösungen aus 2-Octyldodecanol oder Oleylalkohol; Lösungen in Estern von Monocarbonsäuren, wie Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Laurinsäureoxalat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Hexyllaurat, Oleyloleat, Decyloleat, Decansäureester von gesättigten Fettalkoholen mit einer Kettenlänge von C₁₂-C₁₈; Lösungen aus Estern von Dicarbonsäuren, wie Dibutylphthalat, Diisopropylisophthalat, Adipinsäurediisopropylester, Di-n-butyladipat oder ebenso Lösungen von Estern von aliphatischen Säuren, beispielsweise Glykolen. Es kann vorteilhaft sein, daß ein zusätzliches Dispergiermittel vorliegt, wie eines, das aus der Pharmazie und Kosmetik bekannt ist. Beispiele sind 2-Pyrrolidon, 2-(N-Alkyl)pyrrolidon, Aceton, Polyethylenglykol und die Ether und Ester davon, Propylenglykol oder synthetische Triglyceride.

[0037] Die öligen Lösungen umfassen beispielsweise Pflanzenöle, wie Olivenöl, Erdnußöl, Sesamöl, Kienöl, Leinsamenöl oder Rizinusöl. Die Pflanzenöle können ebenso in epoxidierte Form vorliegen. Paraffine und Silikonöle können ebenso verwendet werden.

[0038] Eine Aufgieß- oder Spot-on-Formulierung enthält im allgemeinen 1 bis 20 Gew.-% einer Verbindung der Formel I, 0,1 bis 50 Gew.-% Dispergiermittel und 45 bis 98,9 Gew.-% Lösungsmittel.

[0039] Das Aufgieß- oder Spot-on-Verfahren ist besonders vorteilhaft für die Verwendung bei Herdentieren, wie Rindvieh, Pferde, Schafe oder Schweine, wobei es schwierig oder zeitaufwendig ist, alle Tiere oral oder durch Injektion zu behandeln. Aufgrund seiner Einfachheit kann dieses Verfahren natürlich ebenso für alle anderen Tiere verwendet werden, einschließlich einzelne Haustiere oder Heimtiere, und wird größtenteils von den Haltern der Tiere bevorzugt, da es oftmals ohne die Gegenwart des Tierarztes durchgeführt werden kann.

[0040] Während es bevorzugt ist, kommerzielle Produkte als Konzentrate zu formulieren, wird der Endverbraucher normalerweise verdünnte Formulierungen verwenden.

[0041] Diese Zusammensetzungen können ebenso weitere Additive enthalten, wie Stabilisatoren, Antischaummittel, Viskositätsregulatoren, Bindemittel oder Verdickungsmittel, sowie andere Wirkstoffe, um die speziellen Wirkungen zu erreichen.

[0042] Anthelminthische Zusammensetzungen von diesem Typ, die durch den Endverbraucher verwendet werden, bilden ebenso einen Bestandteil der vorliegenden Erfindung.

[0043] In jedem der Verfahren gemäß der Erfindung zur Schädlingsbekämpfung oder in jeder der Schädlingsbekämpfungszusammensetzungen gemäß der Erfindung können die Wirkstoffe der Formel I in all ihren sterischen Konfigurationen oder in Gemischen davon verwendet werden.

[0044] Die Erfindung umfaßt ebenso eine pharmazeutische Zusammensetzung für den prophylaktischen Schutz von Warmbluttieren, speziell Nutztvieh, Haustieren und Heimtieren, gegen parasitische Helminthen, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe der Formel I oder die daraus hergestellten Wirkstoffformulierungen den Tieren als ein Additiv zum Futter oder dem Trinkwasser oder ebenso in fester oder flüssiger Form, oral oder durch Injektion oder parenteral verabreicht werden.

[0045] Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung, der Ausdruck Wirkstoff stellt eine Substanz dar, die in den Tabellen 1 bis 2 aufgelistet ist.

[0046] Insbesondere werden die bevorzugten Formulierungen folgendermaßen hergestellt: (% = Gew.-%)

Formulierungsbeispiele

1. Granulat

	a)	b)
Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	5 %	10 %
Kaolin	94%	-
hochdisperse Kieselsäure	1 %	-
Attapulgit	-	90 %

[0047] Der Wirkstoff wurde in Methylenchlorid gelöst, auf den Träger gesprüht und das Lösungsmittel anschließend durch Eindampfung unter Vakuum konzentriert. Granulate von dieser Art können mit dem Tierfutter gemischt werden.

2. Granulat

Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	3 %
Polyethylenglykol (mw 200)	3 %
Kaolin	94 %
(mw = Molekulargewicht)	

[0048] Der fein zerkleinerte Wirkstoff wurde gleichmäßig in einem Mischer auf das Kaolin aufgebracht, das mit Polyethylenglykol befeuchtet worden ist. In dieser Weise wurden staubfreie beschichtete Granulate erhalten.

3. Tabletten oder große Pillen

I Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	33,00 %
Methylcellulose	0,80 %
Kieselsäure, hoch dispers	0,80 %
Maisstärke	8,40 %
II Laktose, krist.	22,50 %
Maisstärke	17,00 %
mikrokrist. Cellulose	16,50 %
Magnesiumstearat	1,00 %

I Methylcellulose wurde in Wasser gerührt. Nachdem die Materialien quollen, wurde Kieselsäure eingerührt und das Gemisch homogen suspendiert. Der Wirkstoff und die Maisstärke wurden gemischt. Die wässrige Suspension wurde in dieses Gemisch eingearbeitet und zu einem Teig geknetet. Die resultierende Masse wurde durch ein 12 M Sieb granuliert und getrocknet.

II Alle 4 Trägerstoffe wurden gründlich gemischt.

III Die vorbereitenden Mischungen, erhalten gemäß I und II, wurden gemischt und zu Tabletten oder großen Pillen gepreßt.

4. Injektionsmittel

A. Öliges Vehikel (langsame Freisetzung)

1. Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	0,1–1,0 g
Erdnußöl	ad 100 ml
2. Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	0,1–1,0 g
Sesamöl	ad 100 ml

[0049] Präparat: Der Wirkstoff wurde in Teilen des Öls während des Rührens und, wenn erforderlich, unter vorsichtigem Erhitzen gelöst, dann nach dem Abkühlen auf das gewünschte Volumen gebracht und steril durch einen geeigneten Membranfilter mit einer Porengröße von 0,22 µm filtriert.

B. Wassermischbares Lösungsmittel (durchschnittliche Freisetzungsrage)

Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	0,1–1,0 g
4-Hydroxymethyl-1,3-dioxolan (Glycerolfomal)	40 g
1,2-Propandiol	ad 100 ml
ein Wirkstoff aus Tabelle 1	0,1–1,0 g
Glyceroldimethylketal	40 g
1,2-Propandiol	ad 100 ml

[0050] Präparat: Der Wirkstoff wurde in einem Teil des Lösungsmittels während des Rührens gelöst, auf das gewünschte Volumen gebracht und steril durch eine geeignete Filtermembran mit einer Porengröße von 0,22 µm filtriert.

C. Wässriges Solubilisat (schnelle Freisetzung)

1. Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	0,1–1,0 g
polyethoxyliertes Rizinusöl (40 Ethylenoxideinheiten)	10 g
1,2-Propandiol	20 g
Benzylalkohol	1 g
Wasser zur Injektion	ad 100 ml
2. Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	0,1–1,0 g
polyethoxyliertes Sorbitanmonooleat (20 Ethylenoxideinheiten)	8 g
4-Hydroxymethyl-1,3-dioxolan (Glycerolformal)	20 g
Benzylalkohol	1 g
Wasser zur Injektion	ad 100 ml

[0051] Präparat: Der Wirkstoff wurde in den Lösungsmitteln und dem oberflächenaktiven Mittel gelöst, und mit Wasser auf das gewünschte Volumen gebracht. Sterile Filtration durch einen geeigneten Membranfilter mit einer Porengröße von 0,22 µm.

5. Aufguß

A.	
Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	5 g
Isopropylmyristat	10 g
Isopropanol	ad 100 ml
B.	
Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	2 g
Hexyllaurat	5 g
mittelkettiges Triglycerid	15 g
Ethanol	ad 100 ml
C.	
Wirkstoff aus Tabellen 1 und 2	2 g
Oleyloleat	5 g
N-Methylpyrrolidon	40 g
Isopropanol	ad 100 ml

[0052] Die wässrigen Systeme können ebenso bevorzugt zur oralen und/oder intraruminalen Verabreichung verwendet werden.

[0053] Die Zusammensetzungen können ebenso weitere Additive enthalten, wie Stabilisatoren, beispielsweise wo geeignet, epoxidierte Pflanzenöle (epoxidiertes Kokosnußöl, Rapsöl oder Sojabohnenöl); Antischaummittel, beispielsweise Siliconöl, Konservierungsmittel, Viskositätsregulatoren, Bindemittel und Verdickungsmittel, sowie Düngemittel oder andere Wirkstoffe, um die speziellen Wirkungen zu erreichen.

[0054] Weitere biologische aktive Substanzen oder Additive, die gegenüber den Verbindungen der Formel I neutral sind und keine schädliche Wirkung auf das Wirtstier, das behandelt werden soll, ausüben, sowie Mineralsalze oder Vitamine können ebenso zu den beschriebenen Zusammensetzungen zugegeben werden.

Biologische Beispiele:

1. In-vivo-Test an *Trichostrongylus colubriformis* und *Haemonchus contortus* auf mongolischen Wüstenmäusen (*Meriones unguiculatus*) unter Verwendung von peroraler Verabreichung

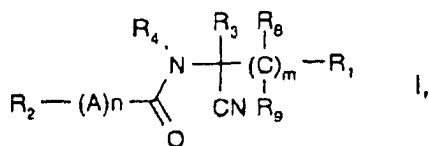
[0055] Sechs bis acht Wochen alte mongolische Wüstenmäuse werden unter künstlicher Ernährung mit ca. 2000 Larven im dritten Stadium jeweils von *T. colubriformis* und *H. contortus* infiziert. 6 Tage nach der Infektion werden die Wüstenmäuse leicht mit N₂O anästhetisiert und durch perorale Verabreichung mit den Testverbindungen, gelöst in einem Gemisch aus 2 Teilen DMSO und 1 Teil Polyethylenglykol (PEG 300), in Mengen von 100, 32 und 10–0,1 mg/kg behandelt. Am Tag 9 (3 Tage nach der Behandlung), wenn die meisten der *H. contortus*, die noch vorliegen, späte Larven des 4. Stadiums sind und die meisten der *T. colubriformis* unentwickelte Adulte sind, werden die Wüstenmäuse getötet, um die Würmer zu zählen. Die Wirksamkeit wird als die

%-Verringerung der Anzahl an Würmern in jeder Wüstenmaus im Vergleich zu dem geometrischen Durchschnitt der Anzahl an Würmern von 8 infizierten und nicht-behandelten Wüstenmäusen berechnet.

[0056] In diesem Test wird eine rasche Verringerung des Nematodenbefalls mit den Verbindungen der Formel I erreicht.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I



worin

R_1 substituiertes C_1 - C_4 -Alkylen bedeutet, wobei die Substituenten aus der Gruppe ausgewählt sind, umfassend unsubstituiertes Aryloxy oder Aryloxy, das durch R_5 mono- bis pentasubstituiert ist, und unsubstituiertes Pyridyloxy oder Pyridyloxy, das durch R_5 mono- bis tetra-substituiert ist, wobei die Substituenten dieselben oder unterschiedlich sein können, wenn ihre Anzahl größer als 1 ist;

R_2 unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das durch R_5 mono- bis penta-substituiert ist, oder unsubstituiertes Pyridyl oder Pyridyl, das durch R_5 mono- bis tetra-substituiert ist, bedeutet;

R_3 Methyl ist;

R_4 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Halogen- C_1 - C_6 -alkyl bedeutet;

R_5 C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxy, C_2 - C_6 -Alkenyl, Halogen- C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, Halogen- C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkylcarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxycarbonyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfonyl, C_1 - C_6 -Alkylsulfinyl, Halogen, Cyano oder Nitro bedeutet;

A $C(R_6)(R_7)$, $CH=CH$ oder $C\equiv C$ bedeutet;

R_6 und R_7 entweder unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Halogen- C_1 - C_6 -alkyl, Halogen- C_1 - C_6 -alkoxy oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl bedeuten; oder zusammen C_2 - C_6 -Alkylen bedeuten;

R_8 und R_9 Wasserstoff sind;

m und n unabhängig voneinander 0 oder 1 sind;

und gegebenenfalls Enantiomeren davon,

mit der Maßgabe, daß, wenn m 0 ist, dann R_1 erhalten bleibt;

bei der Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Bekämpfung von endoparasitischen Helminthen bei warmblütigem Nutzvieh und Haustieren.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei die Helminthen endoparasitische Nematoden sind.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2, wobei die endoparasitischen Nematoden von der Gattung Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Charbertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris oder Parascaris sind.

4. Zusammensetzung zur Bekämpfung der endoparasitischen Helminthen bei warmblütigem Nutzvieh und Haustieren nach Anspruch 1, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 zusätzlich zu Trägern und/oder Dispergiermitteln enthält.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen