



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **174232**

(13) **B**

(51) Int Cl⁵ A 01 N 43/707

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	892891	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	13.07.89	(85) Videreføringsdag	
(24) Lopedag	13.07.89	(30) Prioritet	30.07.88, DE, 3826058
(41) Alm. tilgj.	31.01.90		
(44) Utlegningsdato	27.12.93		

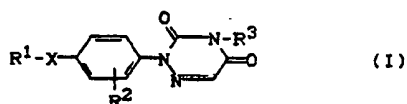
(71) Patentsøker Bayer Aktiengesellschaft, D-5090 Leverkusen, Bayerwerk, DE
(72) Oppfinner Heinz Mehlhorn, Neuss-Üdesheim, DE
Günter Schmahl, Bochum, DE
Werner Lindner, Köln, DE
Axel Haberkorn, Wuppertal, DE
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Anvendelse av 1,2,4-triazindioner for fremstilling av midler mot fiskeparasitter**

(56) Anførte publikasjoner EP A2 170316.

(57) Sammendrag

Det er beskrevet substituerte 1,2,4-triazindioner med generell formel (I)



hvor

R¹ står for aromatiske eller via karbonatom bundede heteroaromatiske rester som eventuelt er substituerte,

X står for O, S, SO, SO₂ eller $\begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ \text{CH} \end{array}$ - ,

R² står for en eller flere, like eller forskjellige rester fra gruppen hydrogen, halogen, nitro, alkyl, alkoksy, halogenalkyl, halogenalkoksy,

R³ står for hydrogen, eventuelt substituert alkyl, alkenyl, alkinyl, aralkyl,

samt salter derav med baser.

Disse forbindelsene er nyttige for bekjempelse av fiskeparasitter.

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av 1,2,4-triazindioner samt deres salter med baser for fremstilling av midler mot fiskeparasitter, spesielt mot parasitære protozoer (encellede dyr) og metazoer (flercellede dyr).

5

Til protozoene og metazoene hører klasser som er vidt utbredt som parasitter hos fisk. Ved massedyrehold i store oppdrettsanlegg utgjør de et alvorlig problem, idet et angrep raskt kan spre seg over hele bestanden. Spesielt ved unge og sensible fisk utgjør disse parasittene et stort problem for oppdrettsnæringen og fører til betydelige tap.

10

Parasitære protozoer og metazoer fester seg tildels på huden og skjellene hos fiskene og forårsaker derved skader på huden hvorigjennom fiskene blir mottagelige for infeksjoner forårsaket av bakterier, virus eller sopp. De er dessuten bærere av virusinfeksjoner. Parasitære protozoer og metazoer angriper tildels også de indre organene hos fisken (f.eks. tarm, knoker) og fører til sammenvoksninger eller til død hos fiskene.

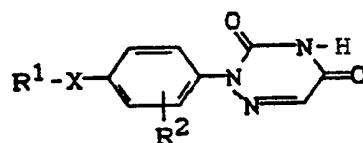
20

Det er bare kjent få midler for bekjempelse av parasitære protozoer og metazoer. Disse virker imidlertid ikke alltid helt tilfredsstillende. Videre har de for det meste et meget trangt virkningsspektrum mot bestemte parasitter. Mot andre parasitter, f.eks. myxozoa eller mikrosporider mangler virksomme midler fullstendig.

25

Foreliggende oppfinnelse omfatter følgelig anvendelse av 1,2,4-triazindioner med formel (I)

30



(I)

35

hvor

X står for O eller $\begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ \text{CH} \end{array}$ -,
 R¹ står for tiazolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl eller
 5 fenyl,

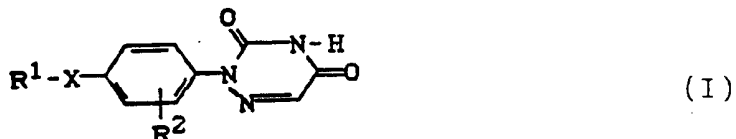
som alle eventuelt er substituert med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-
 halogenalkyl, halogen, nitro, CN, C₁₋₄-alkoksy, C₁₋₄-
 halogenalkoksy, C₁₋₄-alkyltio eller C₁₋₄-halogenalkyltio,

R² står for en eller flere rester fra gruppen hydrogen eller
 10 halogen eller C₁₋₄-alkyl,

samt deres salter med baser for fremstilling av midler mot
 fiskeparasitter.

Triazindionene er tildels kjente fra EP-OS 170 316, hhv. er
 15 gjenstand for EP-OS 330 041.

Substituerte 1,2,4-triazindioner med generell formel (I)



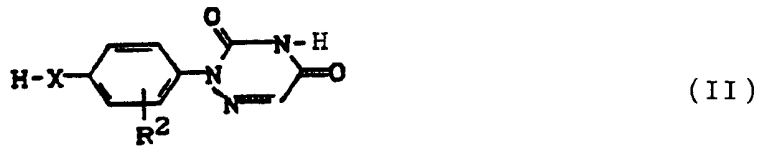
25 hvor

X står for O eller $\begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ \text{CH} \end{array}$ -,
 R¹ står for tiazolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl eller
 30 fenyl,

som alle eventuelt er substituert med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-
 halogenalkyl, halogen, nitro, CN, C₁₋₄-alkoksy, C₁₋₄-
 halogenalkoksy, C₁₋₄-alkyltio eller C₁₋₄-halogenalkyltio,

R² står for en eller flere rester fra gruppen hydrogen eller
 35 halogen eller C₁₋₄-alkyl,

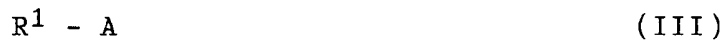
kan fremstilles ved at man omsetter forbindelser med formel (II)



hvor

10 X står for O,

R² har den ovenfor angitte betydningen,
med forbindelser med formel (III)

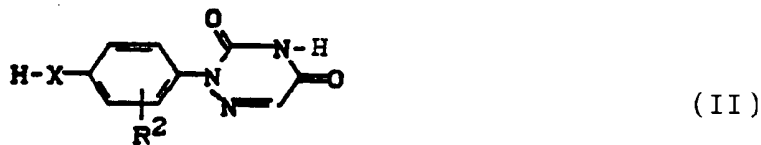


hvor

R¹ har den ovenfor angitte betydningen og

A står for restene halogen, O-SO₂-alkyl, -O-SO₂-halogen-alkyl, -O-SO₂-aryl, -S-alkyl.

20 Forbindelsene med formel (II)

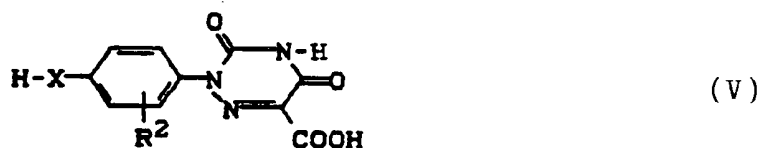


hvor

30 X står for O og

R² har den ovenfor angitte betydningen,

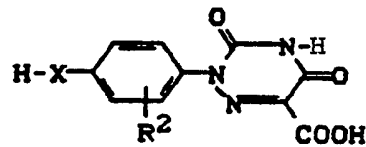
er nye og oppnås ved at man ved oppvarming dekarboksylerer forbindelser med formel (V)



hvor

X og R² har den ovenfor angitte betydningen.

Forbindelsene med formel (V)



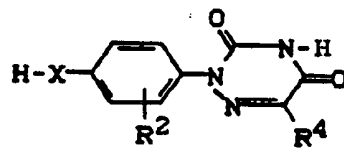
10 hvor

X står for O og

R² har den ovenfor angitte betydningen

er nye og oppnås ved at man oppvarmer forbindelser med formel (VI)

15



hvor

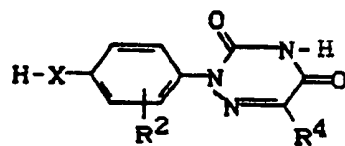
X og R² har den ovenfor angitte betydningen,

25 R⁴ står for restene -CN, -CONCOOR⁵,

R⁵ står for eventuelt substituert alkyl eller aryl, i nærvær av vandige syrer.

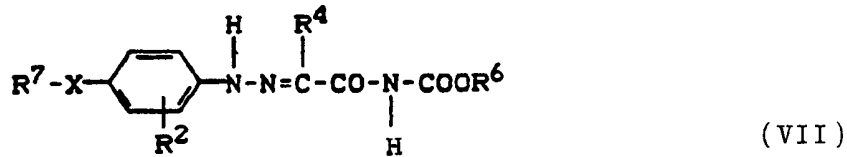
Forbindelsene med formel (VI)

30



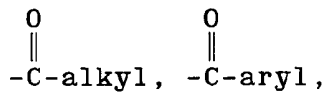
hvor

X, R² og R⁴ har den ovenfor angitte betydningen,
er nye og oppnås ved at man oppvarmer forbindelser med formel
(VII)



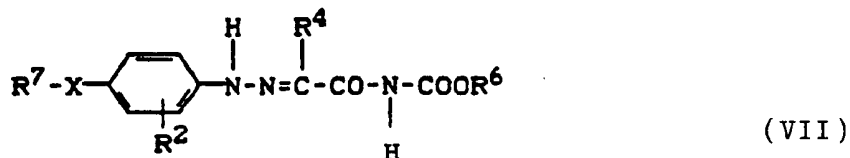
10 hvor

X, R² og R⁴ har den ovenfor angitte betydningen, og
R⁶ står for alkyl eller eventuelt substituert aryl,
R⁷ står for hydrogen eller eventuelt substituert



i nærvær av baser.

20 Forbindelsene med formel (VII)



30 hvor

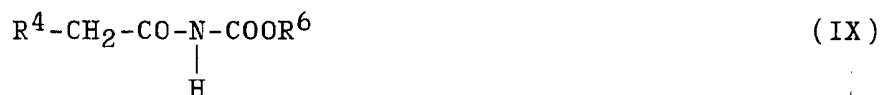
X, R², R⁴, R⁶ og R⁷ har den ovenfor angitte betydningen og
for det tilfellet at R⁷ står for H, kan R² i tillegg stå for
hydrogen,

er nye og oppnås ved at man først diazoterer forbindelser med
formel (VIII)



hvor

X og R², R⁷ har den ovenfor angitte betydningen, med alkalinitritt i nærvær av vandige mineralsyrer og deretter omsetter med forbindelser av formelen (IX)



hvor

R⁴ og R⁶ har den ovenfor angitte betydningen.

Spesielt foretrukket er anvendelsen av forbindelser med formel (I), hvor

X står for O,

R¹ står for eventuelt med klor eller metyl eller trifluormetyl substituert tiazolyl eller benzotiazolyl,

R² står for en eller flere rester fra gruppen hydrogen, metyl eller klor.

Spesielt foretrukket er videre anvendelsen av forbindelser med formel (I), hvor

X står for $\begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ \text{CH} \end{array}$ - ,

R¹ står for eventuelt med klor, metyl, trifluormetyl substituert fenyl,

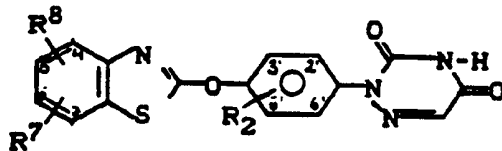
R² står for en eller flere like eller forskjellige rester fra gruppen hydrogen, klor, metyl.

Spesielt skal nevnes:

2-klor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-fenylacetoneitril og

2,6-diklor- α -(4-klorfenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-diokso-1,2,4-triazin-2(3H)-yl)-fenylacetoneitril.

Som enkeltforbindelser skal videre nevnes:

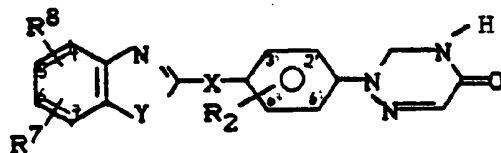


10

R ²	R ⁷	R ⁸
3-CH ₃	6-Cl	H
3-CH ₃	6-CF ₃	H
3-CH ₃	5-Cl	6-Cl
3,5-Cl	6-Cl	H
3,5-Cl	6-CF ₃	H
3,5-Cl	5-Cl	6-Cl

15

Videre skal følgende forbindelser nevnes:



25

Y	R ₂	X = O	R ₇	R ₈
S	H		H	H
S	H		6-Cl	H
S	H		6-Br	H
S	H		6-F	H
S	H		6-CH ₃	H
S	H		6-OCH ₃	H
S	H		6-NO ₂	H
S	H		6-CN	H
S	H		6-CF ₃	H

30

35

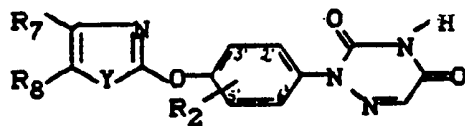
	S	H	6-SCF ₃	H
	S	H	6-OCF ₃	H
	S	H	5-Cl	6-Cl
	S	3'-CH ₃	H	H
5	S	3'-CH ₃	6-Br	H
	S	3'-CH ₃	6-F	H
	S	3'-CH ₃	6-CH ₃	H
	S	3-CH ₃	6-OCH ₃	H
	S	3-CH ₃	6-NO ₂	H
10	S	3-CH ₃	6-CN	H
	S	3-CH ₃	6-SCF ₃	H
	S	3-Cl	H	H
	S	3-Cl	6-Cl	H
	S	3-Cl	6-Br	H
15	S	3-Cl	6-F	H
	S	3'-Cl	6-CH ₃	H
	S	3'-Cl	6-PCH ₃	H
	S	3'-Cl	6-NO ₂	H
	S	3'-Cl	6-CN	H
20	S	3'-Cl	6-CF ₃	H
	S	3'-Cl	6-SCF ₃	H
	S	3'-Cl	6-OCF ₃	H
	S	3'-Cl	5-Cl	6-Cl
	S	3',5'-Cl	H	H
25	S	3',5'-Cl	6-Br	H
	S	3',5'-Cl	6-CH ₃	H
	S	3',5'-Cl	6-OCH ₃	H
	S	3',5'-Cl	6-NO ₂	H
	S	3',5'-Cl	6-CN	H
30	S	3',5'-Cl	6-SCF ₃	H
	S	3',5'-Cl	6-OCF ₃	H
	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	H	H
	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	6-Cl	H
	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	6-Br	H
35	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	6-F	H
	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	6-OCH ₃	H
	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	6-CN	H

	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	6-CN	H
	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	6-CF ₃	H
	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	6-SCF ₃	H
	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	5-Cl	6-Cl
5	S	3'-CH ₃ , 5'-CH ₃	6-Cl	H
	S	3'-CH ₃ , 5'-CH ₃	5-Cl	6-Cl
	S	3'-CH ₃ , 5'-CH ₃	5-Cl	H
	S	3'-Cl	5-Cl	H
	S	3'-CH ₃	5-Cl	H
10	S	3'-Cl, 5'-CH ₃	5-Cl	H
	S	3'-Cl, 5'-Cl	5-Cl	H
	S	3'-Br	6-Cl	H
	S	3'-Br, 5'-Br	6-Cl	H
	S	3'-CF ₃	6-Cl	H
15	S	3'-CF ₃ , 5'-Cl	6-Cl	H
	O	3'-Cl, 5'-Cl	6-Cl	H
	O	3'-CH ₃	6-Cl	H

20	Y	X	R ₂	R ₇	R ₈
	S	S	H	6-Cl	H
	S	S	H	H	H
	O	S	H	H	H
25	O	SO	H	H	H
	O	SO ₂	H	H	H
	O	S	3,5-Cl ₂	6-Cl	H
	O	S	3,5-Cl ₂	H	H

30

35



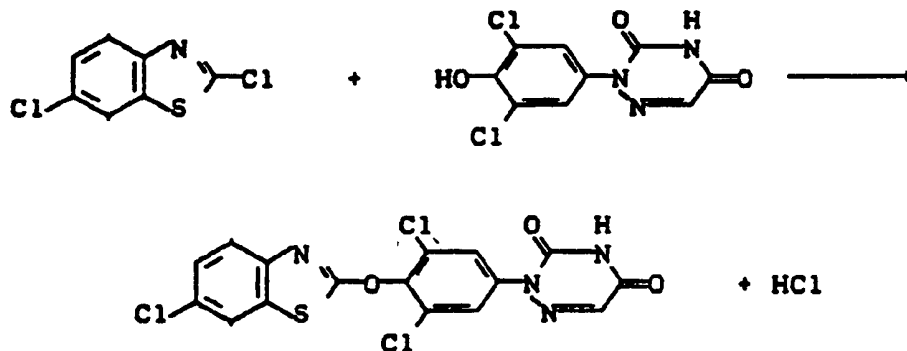
5

Y	R ₂	R ₇	R ₈
S	H	H	H
S	H	Cl	H
S	H	Cl	Cl
S	H	Cl	CF ₃
15 S	H	Cl	CH ₃
S	3'-Cl	H	H
S	3'-Cl	Cl	H
S	3'-Cl	Cl	Cl
S	3'-Cl	Cl	CF ₃
20 S	3'-CH ₃	Cl	H
S	3'-CH ₃	Cl	Cl
S	3'-CH ₃	Cl	CF ₃
S	3'-Cl, 5'-Cl	Cl	H
S	3'-Cl, 5'-Cl	Cl	Cl
25 S	3'-Cl, 5'-Cl	Cl	CF ₃
O	3'-Cl, 5'-Cl	H	H
O	3'-CH ₃	H	H
O	3'-Cl, 5'-Cl	Cl	H
O	3'-CH ₃	Cl	H

30

35

Dersom man ved fremgangsmåten omtalt ovenfor som forbindelse II anvender 2-(3,5-dikloro-4-hydroksyfenyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion og som forbindelse med formel III 2,6-diklorbenzthiazol så kan fremgangsmåten beskrives ved følgende formelskjema.



Forbindelser med formel II,

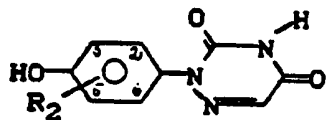
hvor

15 R^2 står for hydrogen er kjente (J. Slouka, Acta Unio Palacki Olomuk, Fac. Rerum. Nat. 1984 (Chem 23), 39-45; C.A. 102 203946c).

Forbindelser med formel II hvor R^2 står for andre rester enn hydrogen er nye.

20 Spesielt skal nevnes forbindelser med formel II, hvor R^2 har de betydningene som er angitt som foretrukne ved forbindelsene med formel I.

25 Enkeltvis kan følgende nye forbindelser med formel II nevnes.



30 R^1

3-Cl

3-CH₃

3,5-Cl

35 3-CH₃, 5-CH₃

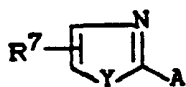
3,5-CH₃

De substituerte heterocykliske forbindelsene med formel III er kjente eller kan fremstilles analogt kjente fremgangsmåter (Beilstein bind 27; Katrizky og Rees, Comprehensive Het. Chem. Col. 6 1984).

De har de betydningene som ovenfor er angitt som foretrukne ved forbindelsene med formel I. Enkeltvis kan følgende forbindelser med formel III nevnes.



Y	R ⁸	A
S	6-Cl	Cl
S	5,6-Cl	Cl
O	6-Cl	Cl
O	5,6-Cl	Cl



Y	R ⁷	A
S	4-Cl	Cl
S	4,5-Cl	Cl
O	4-Cl	Cl
O	4,5-Cl	Cl

Reaksjonen gjennomføres fortrinnsvis under anvendelse av fortynningsmidler.

Som fortynningsmiddel kommer praktisk talt alle inerte organiske oppløsningsmidler på tale. Hertil hører fortrinnsvis alifatiske og aromatiske, eventuelt halogenerte hydrokarboner, bensin, ligroin, benzen, toluen, xylen, metylenklorid, etylenklorid, kloroform, karbontetraklorid, klorbenzen og o-diklorbenzen, etere som dietyl- og dibutyleter, glykoldimetyleter og diglykoldimetyleter, tetrahydrofuran og dioksan, ketoner som aceton, metyl-, etyl-, metyl-isopropyl- og metyl-isobutyl-ke-ton, estere som eddiksyremetylester og etylester, nitriler som f.eks. acetonitril og propionitril, amider som f.eks. dimetylformamid, dimetylacetamid og N-metyl-pyrrolidon samt dimetylsulfoksyd, tetrametylensulfon og heksametylfosforsyretriamid.

Reaksjonen gjennomføres i nærvær av uorganiske eller organiske syreakseptorer.

Som sådanne skal f.eks. følgende nevnes:

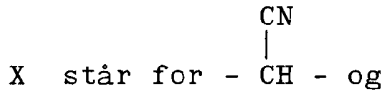
Alkalimetallhydroksyder som f.eks. natrium- og kaliumhydroksyd, jordalkalihydroksyder som f.eks. kalsiumhydroksyd, alkalikarbonater og -alkoholater som natrium- og kaliumkarbonat, natrium- og kaliummetylat hhv. -etylat, videre alifatiske, aromatiske eller heterocykliske aminer, eksempelvis trietylamin, pyridin, 1,5-diazabicyklo-[4,3,0]-non-5-en (DBN), 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]-undec-7-en (DBU) og 1,4-diazabicyklo-[2,2,2]-oktan (DABCO).

Omsetningen foregår ved temperaturer mellom 50 og 200°C, fortrinnsvis mellom 80 og 160°C ved normaltrykk eller forhøyet trykk. Det arbeides fortrinnsvis ved normaltrykk.

Fremgangsmåten gjennomføres ved at ekvimolare mengder av forbindelsene med formel II og III blandes i et av de angitte fortynningsmidlene og oppvarmes. Etter avsluttet omsetning surgjøres reaksjonsblandingen med fortynnet uorganisk syre

(f.eks. saltsyre) og det dannede bunnfallet frafiltreres, vaskes og tørkes.

Det var kjent, at 1,2,4-triazindioner med formelen (I), hvori



R¹ står for fenyl,

10 var anvendbare for bekjempelse av coccidier på pattedyr og fjærfe. Også for de fremdeles ikke kjente forbindelsene med formel (I) angis denne virkningen. Ut over dette var det ikke kjent at forbindelsene med formel (I) kunne anvendes for å bekjempe parasitter hos fisk.

15 Til parasittene hos fisk hører fra underklassen av protozoer spesies fra stammen ciliata, f.eks. ichthyophthirius multifiliis, chilodonella cyprini, Trichodina spp., Glossatella spp., Epistylis spp. fra stammen Myxosporidia, 20 f.eks. Myxosoma cerebralis, Myxidium spp., Myxobolus spp., Heneguya spp., Hoferellus spp., fra klassen av Mikrosporidia f.eks. Glugea spp., Thelohania spp., Pleistophora spp., fra stammen Plathelminther: Trematoder; Monogenea f.eks. Dactylogyrus spp., Gyrodactylus spp., Pseudodactylogyrus 25 spp., Diplozoon spp., Cestoder, f.eks. fra gruppen av Caryophyllidea (f.eks. Caryophyllaeus laticeps), Pseudophyllidea (f.eks. Diphyllbothrium spp.), Tetracyllidea (f.eks. Phyllobothrium spp.) og Protocephalida (f.eks. typen fra slekten Proteocephalus) og fra stammen 30 Arthropoda forskjellige parasittiske Gustaceer, spesielt fra underklassen Branchiura (fiskelus) og Copepoda (årefotkrep) samt ordenen av Isopoda (tusenbein) og Amphipoda (loppekrep).

35 Til fiskene hører nytte-, oppdretts-, akvarium- og prydfisk av alle alderstrinn som lever i ferskvann og saltvann. Til nytte- og oppdrettsfiskene hører f.eks. karper, ål, ørret,

hvitfisk, laks, brosme, mort, raufjæring, årbuk, flyndre, rødspette, helleflyndre, Japanese yellowtail (*Seriola quinqueradiata*), japansk ål (*Anguilla Japonica*), Red Seabream (*Pagurus major*), havabbor (*Dicentrarchus labrax*), multefisk (5 *Mugilus cephalus*), Pompano, flekkpagell (*Sparus auratus*), *Tilapia* spp., Chichliden-arter som f.eks. *Plagioscion*, steinbitt. Spesielt egnet er midlet ifølge oppfinnelsen for behandling av fiskeyngel, f.eks. karper av kroppslengde 2-4 cm. Meget godt egnet er midlet også for gjøål.

10 Behandlingen av fiskene foregår enten oralt, f.eks. via foret eller ved korttidsbehandling, "medisinske bad" hvori fiskene settes inn og hvori de holdes i et visst tidsrom (minutter til flere timer), f.eks. ved omplassering fra et oppdretts-15 basseng til et annet.

Det kan imidlertid også foregå en forbigående eller varig behandling av fiskenes livsrom (f.eks. hele oppdrettsanlegg, akvarier, tanker eller bassenger), hvori fiskene holdes.

20 Det virksomme stoffet administreres i preparater som er tilpasset anvendelsen.

25 Preparater for oral anvendelse er pulvere, granulater, oppløsninger, emulsjons- eller suspensjonskonsentrater som anvendes som fôrtilsetning blandet homogent med fôret.

30 Preparatene fremstilles på i og for seg kjent måte ved at man blander det virksomme stoffet med faste eller flytende bærerstoff, eventuelt under tilsats av ytterligere virksomme stoffer samt emulgerings- eller dispergeringsmidler, oppløsningsformidlere, fargestoffer, antioksydanter, konserveringsmidler.

35 Til de faste bærerstoffene hører f.eks. naturlige steinmel som kaolin, aluminiumoksyd, talkum, kritt, diatomejord, organiske bærerstoff som sukker, rørsukker, melkesukker,

druesukker, kornprodukter som kornmel eller -avfall, stivelse, dyremel, cellulose, melkepulver, uorganiske bærerstoffter som koksalt, karbonater som kalsiumkarbonat, hydrogenkarbonater, aluminiumoksyder, kiselsyre, silikater.

5

Til de flytende bærerstoffter og oppløsningsformidlerne hører: vann, alkoholer som etanol, isopropanol, glykoler som etylenglykol, propylenglykol, polyetylenglykoler, polypropylenglykoler og deres kopolymerer, glyserol, aromatiske alkoholer som benzylalkohol, fenyletanol, fenoksyetanol, estere som eddikester, butylacetat, benzylbenzoat, etere som alkylenglykolalkyleter som dipropylenglykolmonometyleter, dietylenglykolmonobutyleter, ketoner som aceton, metyletylketon, aromatiske og/eller alifatiske hydrokarboner, vegetabiliske eller syntetiske oljer, DMF, DMSO, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, 2-dimetyl-4-oksymetylen-1,3-dioksalon.

10

15

Til dispergerings- og emuleringsmidlene hører:

ikke-ionogene tensider som polyoksyetylert risinusolje, polyoksyetylert sorbitan-monooleat, sorbitan-monostearat, glyserolmonostearat, polyoksyetylenstearat, alkylfenolpolyglykoleter, amfolytiske tensider som di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat eller lecitin, anionaktive tensider som Na-laurylsulfat, fettalkoholetersulfater, mono/dialkylpolyglykoleterortofosforsyreester-monoetanolaminsalter, kationaktive tensider som cetyltrimetylammoniumklorid.

20

25

Konsentrasjonen av det virksomme stoffet i preparatene ligger på 1 ppm til 10 vekt-%.

30

Foretrukne preparater for korttidsbehandling ved anvendelsen som "medisinske bad", f.eks. ved behandlingen ved omplassering av fiskene eller for behandling av livsrommet (bassenbehandling) for fiskene er oppløsninger av det virksomme stoffet i et eller flere polare oppløsningsmidler som ved fortynning med vann reagerer alkalisk.

35

For fremstilling av disse oppløsningene oppløses det virksomme stoffet i et polart, vannoppløselig oppløsningsmiddel, som enten reagerer alkalisk eller hvortil det er tilsatt et alkalisk vannoppløselig stoff. Sistnevnte oppløses
5 fordelaktig også i oppløsningsmiddel, men kan også være suspendert i oppløsningsmidlet og først løse seg opp i vann. Derved bør vannet etter tilsats av det virksomme stoffet ha en pH-verdi på 7-10, fortrinnsvis en pH-verdi på 8-10.

10 Konsentrasjonen av det virksomme stoffet kan ligge i området 0,5-50%, men ligger fortrinnsvis i et området på 1-25%.

Som oppløsningsmiddel kommer alle vannoppløselige oppløsningsmidler i betraktning hvori det virksomme stoffet er
15 oppløselig i tilstrekkelig konsentrasjon og som er fysiologisk godtagbart.

Dette er etylalkohol, isopropylalkohol, benzylalkohol, glyserol, propylenglykol, polyetylenglykoler, poly(oksoetylen)-poly(oksopropylen)-polymerer, basiske alkoholer som
20 mono-, di- og trietanolamin, ketoner som aceton eller metyletylketon, estere som melkesyreetyleter, videre N-metylpyrrolidon, dimetylacetamid, dimetylformamid, videre dispergerings- og emulgeringsmidler som polyoksyetyler
25 risinusolje, polyetylenglykol-sorbitan-monooleat, polyetylen-glykolstearat eller polyetylenglykoleter, polyetylenglykol-alkylaminer.

Som baser for innstilling av den alkaliske pH-verdien skal
30 nevnes organiske baser som basiske aminosyrer som f.eks. L-hhv. D,L-arginin, L- hhv. D,L-lysin, metylglukosamin, glukosamin, 2-amino-2-hydroksymetylpropandiol-(1,3), videre som N,N,N',N'-tetrakis-(2-hydroksypropyl)-etylendiamin eller polyeter-tetrol på basis av etylendiamin (molekylvekt 480-
35 420), uorganiske baser, som ammoniakk eller natriumkarbonat, eventuelt under tilsats av vann.

Preparatene kan også inneholde 0,1 til 20 vekt-%, fortrinnsvis 0,1-10 vekt-% av andre formuleringshjelpstoffer, som antioksydanter, tensider, suspensjonsstabilisatorer og fortykningsmidler som f.eks. metylcellulose, alginater, polysakkarider, galaktomananer og kolloidal kiselsyre. Tilsatsen av farge, aroma og oppbygningsstoffer for dyreernæring er også mulig. Også syrer som sammen med de nevnte basene danner buffersystemer eller reduserer pH for oppløsningen kan her nevnes.

Konsentrasjonen av det virksomme stoffet ved anvendelsen avhenger av typen og varigheten og behandlingen, samt alderen og tilstanden for fiskene som behandles. Den utgjør f.eks. ved korttidsbehandling 2-50 mg virksomt stoff pr. liter vann, fortrinnsvis 5-10 mg pr. liter, ved en behandlingsvarighet på 3-4 timer. Ved behandlingen av unge karper arbeides det f.eks. med en konsentrasjon på 5-10 mg/liter og en behandlingsvarighet på 1-4 timer.

Ål behandles med konsentrasjoner på ca. 5 mg/liter i ca. 4 timer.

Ved lengre behandlingsvarighet eller ved kontinuerlig behandling kan konsentrasjonen velges tilsvarende lavere.

Ved bassengbehandling kan det anvendes 0,1-5 mg virksomt stoff pr. liter vann.

Eksempel A

In-vitro parasittbehandling

Parasitter av de angitte spesies ble plassert i et glassbeger med 150 ml vann ved 22°C, som var blandet med den angitte konsentrasjonen av virksomt stoff fra eksempel 4. Etter den angitte tiden ble parasittene undersøkt under lysmikroskop. Derved ble følgende observasjoner gjort:

<u>Parasitt</u>	<u>Kons./tid</u>	<u>Observasjon av parasitt</u>
Ichthyophthirius multifiliis	10 ppm/15 min.	Død
Pseudodactylogyrus anguillae	10 ppm/1-10 min.	Paralyse
Diplozoon homoion	10 ppm/90 min.	Død

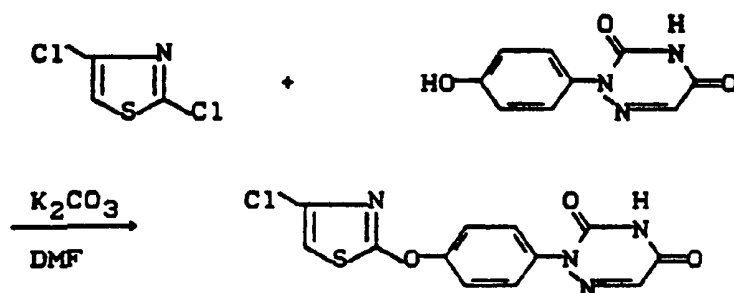
Eksempel B

In-vivo fiskebehandling

Piggsild som var sterkt infisert med Gyrodactylus arcuatus ble i 1 time ved 22°C behandlet i 20 liter vann som var blandet med 10 ppm virksomt stoff ifølge eksempel 4. Deretter ble fiskene undersøkt. De var parasittfrie. Bunnen av karet inneholdt døde hhv. dødlig skadede mark.

Eksempler på virksomt stoffEksempel 1

2-[4[(4'-kloro)-2'-tiazolyloksy]fenyl]-3,5(2H,4H)-diokso-as-triazin



29 g (0,01 mol) hydroksyfenylazaurasil, 1,5 g (0,01 mol) diklortiazol og 1,4 g (0,01 mol) kaliumkarbonat ble omrørt i 20 ml tørt DMF under tilbakeløp i 2 timer. Den avkjølte

reaksjonsblandingen ble surgjort med HCl og det utfelte produktet frasuget. Etter omkrystallisasjon fra etanol fikk man 2,9 g (90% av teoretisk) tiazolyloksarylazauracil.

5 Analogt fremstilles

Eksempel 2

2-[-[4'-kloro-5'-metyl)-2'-tiazolyloksy]fenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion.

10

Eksempel 3

2-(4-(2-benzotiazolyloksy)-fenyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

Eksempel 4

15

2-[4-[6'-kloro)-2'-benzotiazolyloksy]-3,5-diklorofenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

Eksempel 4a

20

2-[4-(6'-trifluormetyl-2'-benzotiazolyloksy)-3,5-diklorofenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

Eksempel 4b

2-[4-(6'-trifluormetoksy-2'-benzotiazolyloksy)-3,5-diklorofenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

25

Eksempel 4c

2-[4-(6'-trifluormetyltio-2'-benzotiazolyloksy)-3,5-diklorofenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

30

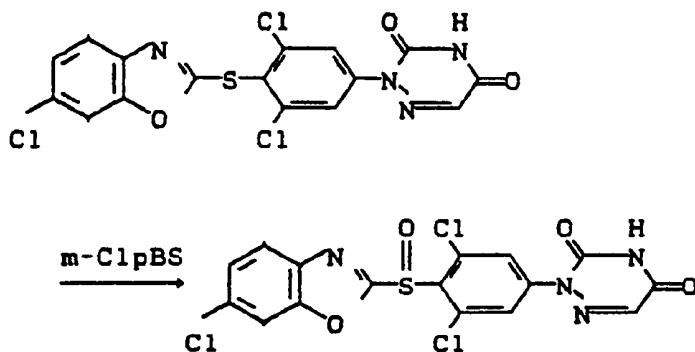
Eksempel 4d

2-[4-(5'-6'-dikloro-2'-benzotiazolyloksy)-3,5-diklorofenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

Eksempel 5a

35

2-[4-[6'-klor)-2'-benzoksazolylsulfoksy]-3,5-diklorofenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion.



10 g (0,027 mol) klorbenzoksazolyltiofenylazauracil oppløses i en blanding av 200 ml metanol og 100 ml diklormetan. Det avkjøles til 10°C og ved denne temperaturen tilsettes 4,6 g m-klorperbenzosyre (85%). Etter 10 timers omrøring ved 10°C fjernes oppløsningsmidlet i vakuum og resten omkrystalliseres fra isopropanol. På denne måten oppnås det 8,5 g sulfoksyd (82% av teoretisk).

15

20 Eksempel 5b

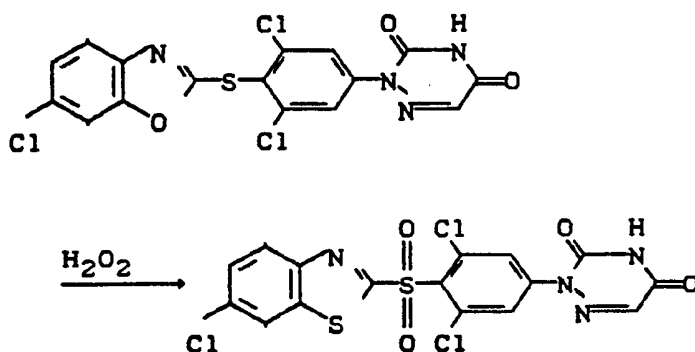
2-[4-(2'-benzoksazolylsulfoksyd)-3,5-diklorfenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

25 Eksempel 6

2-[4-(2'-benzoksazolylsulfoksyd)-3,5-diklorfenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

30 Eksempel 7

2-[4-[(6'-klor)-2'-benzoksazolylsulfonyl]-3,5-diklorfenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion



8,8 g (0,02 mol) klorbenzoksazolyltiofenylazauracil oppløses i 100 ml iseddik og omrøres med 40 ml 30% hydrogenperoksyd i 18 timer under tilbakeløp. Etter avkjøling tilsettes det vann og det utfelte bunnfallet frasuges. Omkrystallisasjon fra isopropanol gir 6,9 g sulfon (73% av teoretisk).

Eksempel 8

2-[4-(2'-benzoksazolylsulfonyl)-3,5-diklorfenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

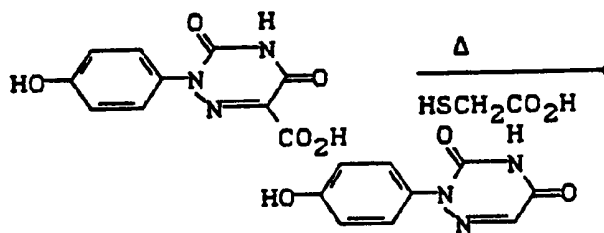
Eksempel 9

2-[4-(2'-benzoksazolylsulfonyl)-fenyl]-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion

Eksempler på fremstillingen av utgangsforbindelser med formel

II

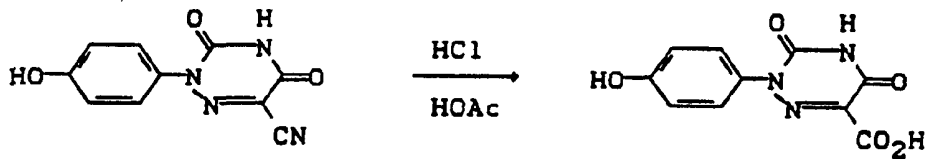
2-(4-hydroksyfenyl)-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion



34 g (0,137 mol) karboksylsyre oppvarmes i 34 ml merkaptoseddiksyre til 170°C. Etter 1,5 timer får blandingen avkjøles, blandes med vann og etter frafiltrering oppnås 24 g (82% av teoretisk) dekarboksylert produkt.

Eksempel på fremstilling av utgangsforbindinger med formel V

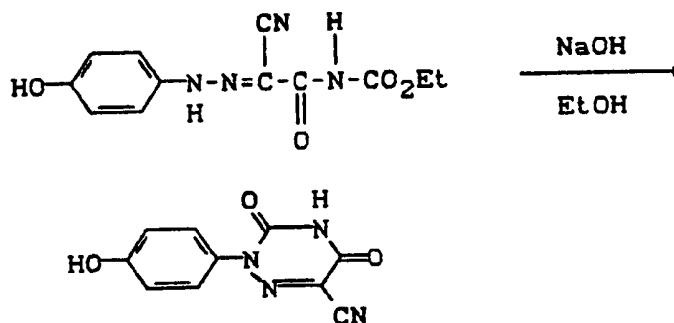
2-(4-hydroksyfenyl)-3,5(2H,4H)diokso-1,2,4-triazin-6-karboksylsyre



30,1 g (0,13 mol) cyanazauracil omrøres i 14 timer i 1000 ml
 15 HCl/iseddik (1:1) under tilbakeløp. Etter avkjøling
 inndampes det og resten blandes med vann og det utfelte
 produktet frasuges, 19 g (59% av teoretisk).

Eksempel på fremstilling av utgangsforbindinger med formel VI

20 2-(4-hydroksyfenyl)-3,5-(2H,4H)-diokso-6-cyano-1,2,4-triazin

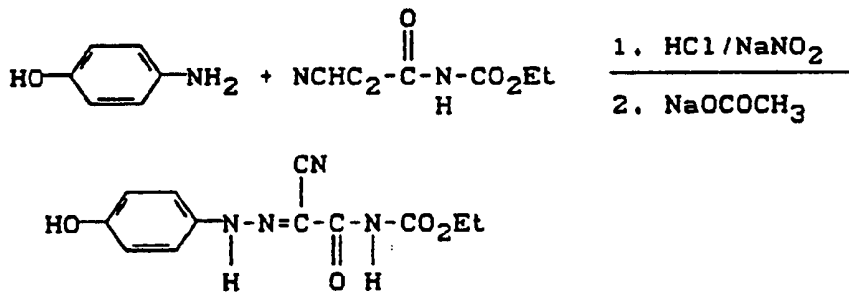


43,8 g (0,158 mol) hydrazonocyanuretan, 8,5 g (0,213 mol)
 35 NaOH oppvarmes i 400 ml absolutt etanol i 2 timer under
 tilbakeløp. Deretter avkjøles det, surgjøres med saltsyre og
 inndampes i vakuum. Det utrøres med vann og det utfelte

bunnfallet frasuges. På denne måten oppnås etter tørking 30,1 g (85% av teoretisk) cyanazauracil.

Eksempel på fremstilling av utgangsforbindelser med formel VII

Etyl-N-[[[cyano(4-hydroksyfenyl)-hydrazinylden]-metyl]karbonyl]-karbamat



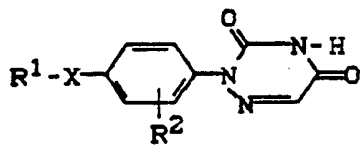
10 g (0,091 mol) 4-hydroksyanilin oppløses i 19,7 ml konsentrert HCl og 200 ml iseddik og blandes dråpevis ved 0-5°C med en oppløsning av 6,4 g (0,092 mol) natriumnitrit i 30 ml vann. Det omrøres inntil en klar oppløsning, deretter tilsettes en blanding av 14,3 g (0,092 mol) cyanacetyluretan og 21 g (0,25 mol) natriumacetat og det omrøres i 3 timer ved 10°C. Reaksjonsblandingen inndampes i vakuum, utrøres med vann og det faste stoffet frasuges. På denne måten oppnås 19 g (75%) produkt som fint krystallinsk gult pulver.

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av 1,2,4-triazindioner med formel (I)

5



(I)

10

hvor

X står for O eller $\begin{array}{c} \text{CN} \\ | \\ \text{CH} - \end{array}$,

15

R¹ står for triazolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl eller fenyl,

som alle eventuelt er substituert med C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-halogenalkyl, halogen, nitro, CN, C₁₋₄-alkoksy, C₁₋₄-halogenalkoksy, C₁₋₄-alkyltio eller C₁₋₄-halogenalkyltio,

20

R² står for en eller flere rester fra gruppen hydrogen eller halogen eller C₁₋₄-alkyl,

samt deres salter med baser for fremstilling av midler mot fiskeparasitter.

2.

25

Anvendelse av 1,2,4-triazindioner ifølge krav 1, hvor X har den i krav 1 angitte betydningen, R¹ står for triazolyl, benzotiazolyl, benzoksazolyl eller fenyl som alle eventuelt er substituert med metyl, trifluormetyl, klor, brom, fluor, metoksy, trifluormetoksy, metyltio eller trifluormetyltio og

30

R² står for klor, brom eller metyl.

35