



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 098 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 277/68
A 61 K 31/425

DEUTSCHES PATENTAMT

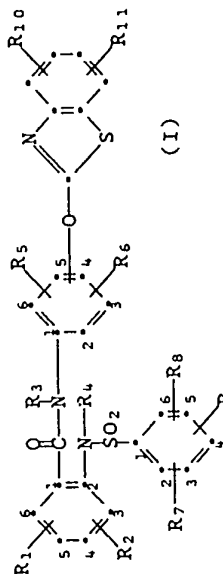
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

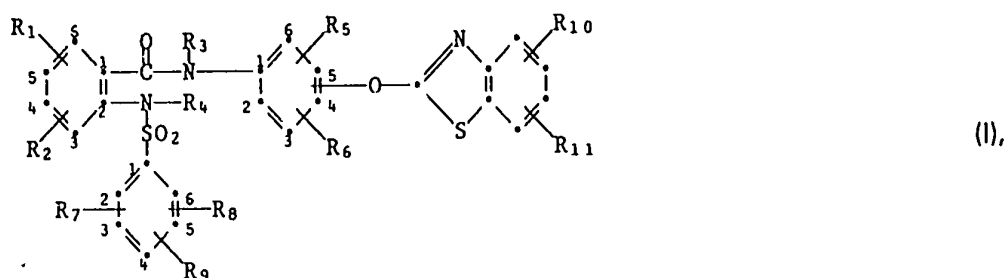
(21)	DD C 07 D / 344 182 8	(22)	25.09.90	(44)	06.02.92
(31)	3482/89-6	(32)	26.09.89	(33)	CH
(71)	siehe (73)				
(72)	Maienfisch, Peter, Dr.; Hildenbrand, Christof, Dr.; Gehret, Jean-Claude, Dr., CH				
(73)	CIBA-GEIGY AG, Klybeckstraße 141, 4002 Basel, CH				
(74)	Hübner, Neumann, Radwer, Rechtsanwalt und Patentanwälte, Frankfurter Allee 286, O - 1130 Berlin, DE				

(54) Anthelmintika

(55) Anthelmintika; Herstellung; Formulierung; Verwendung;
Wirkstoff

(57) Es wurden anthelmintisch aktive Verbindungen der Formel (I) beschrieben, worin R_1 für Wasserstoff, Halogen, C_1-C_2 -Alkyl, C_1-C_2 -Haloalkyl, Nitro, C_1-C_2 -Alkoxy oder für die Gruppe SO_nR steht, worin R C_1-C_2 -Alkyl oder Phenyl bedeutet und n für 0, 1 oder 2 steht; R_2 für Wasserstoff, Halogen, C_1-C_2 -Alkyl, C_1-C_2 -Haloalkyl, C_1-C_2 -Haloalkoxy oder C_1-C_2 -Alkoxy steht; R_3 Wasserstoff oder C_1-C_2 -Alkyl bedeutet; R_4 Wasserstoff oder C_1-C_2 -Alkyl bedeutet; R_5 für Wasserstoff, Halogen oder C_1-C_5 -Alkyl steht; R_6 für Wasserstoff, Halogen oder C_1-C_5 -Alkyl steht; R_7 Wasserstoff, Halogen, C_1-C_2 -Alkyl, Nitro, C_1-C_2 -Haloalkyl, C_1-C_2 -Haloalkoxy oder C_1-C_2 -Alkoxy bedeutet; R_8 Wasserstoff, Halogen, C_1-C_2 -Alkyl, C_1-C_2 -Haloalkyl, C_1-C_2 -Haloalkoxy oder C_1-C_2 -Alkoxy bedeutet; R_9 Wasserstoff, Halogen, C_1-C_2 -Alkyl, C_1-C_2 -Haloalkyl, C_1-C_2 -Haloalkoxy oder C_1-C_2 -Alkoxy bedeutet; R_{10} für Wasserstoff, Halogen, Nitro, NCS, OCF_3 , C_1-C_2 -Alkyl oder C_1-C_2 -Alkoxy steht; R_{11} für Wasserstoff, Halogen, Nitro, NCS, OCF_3 , C_1-C_2 -Alkyl oder C_1-C_2 -Alkoxy steht; oder R_{10} und R_{11} zusammen eine $-O(CH_2)_mO-$ -Brücke bilden, wobei m für 1, 2 oder 3 steht, unter Einschluß ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, sowie deren Herstellung und Verwendung und neue Zwischenprodukte. Formel (I)



Patentansprüche:**1. Verbindungen der Formel I**

worin

- R₁** für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, Nitro, C₁-C₂-Alkoxy oder für die Gruppe SO_nR steht, worin R C₁-C₂-Alkyl oder Phenyl bedeutet und n für 0, 1 oder 2 steht;
- R₂** für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy steht;
- R₃** Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl bedeutet;
- R₄** Wasserstoff oder C₁-C₂-Alkyl bedeutet;
- R₅** für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₅-Alkyl steht;
- R₆** für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₅-Alkyl steht;
- R₇** Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, Nitro, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy bedeutet;
- R₈** Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy bedeutet;
- R₉** Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy bedeutet;
- R₁₀** für Wasserstoff, Halogen, Nitro, NCS, OCF₃, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy steht;
- R₁₁** für Wasserstoff, Halogen, Nitro, NCS, OCF₃, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy steht; oder
- R₁₀ und R₁₁** zusammen eine -O(CH₂)_mO-brücke bilden, wobei m für 1, 2 oder 3 steht, unter Einschluß ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈ und R₉** die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben;
- R₅** für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₃-Alkyl steht;
- R₆** für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₃-Alkyl steht;
- R₁₀** für Wasserstoff, Halogen, NO₂, OCF₃ oder CH₃ steht; und
- R₁₁** für Wasserstoff, Halogen, NO₂, OCF₃ oder CH₃ steht; unter Einschluß ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

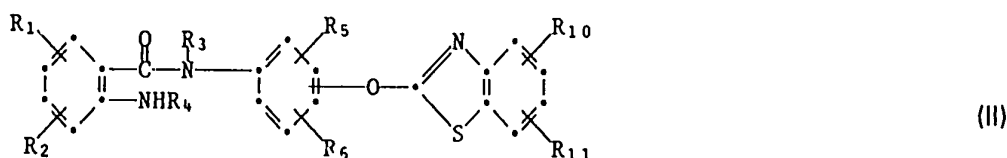
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2, worin

- R₁** für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Thiomethyl steht;
- R₂** Wasserstoff, Methyl oder Halogen bedeutet;
- R₃** Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
- R₄** Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
- R₅** für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht;
- R₆** für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht;
- R₇** Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, CF₃ oder Nitro bedeutet;
- R₈** für Wasserstoff oder Halogen steht; und
- R₉** Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy bedeutet;
- R₁₀ und R₁₁** unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Nitro oder OCF₃ stehen.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 3, worin

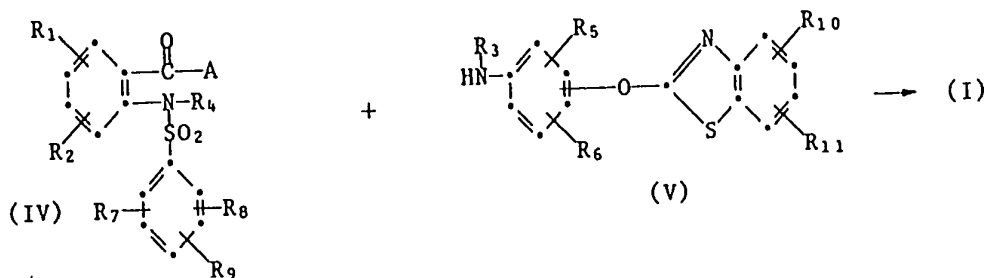
- R₁** für 4-Halogen steht;
- R₂** Wasserstoff bedeutet;
- R₃** Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
- R₄** Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;

- R_5 für Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl steht;
 R_6 für Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl steht;
 R_7 Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, CF_3 oder Nitro bedeutet;
 R_9 Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Haloalkyl, C_1 - C_2 -Haloalkoxy oder C_1 - C_2 -Alkoxy bedeutet;
 R_8 für Wasserstoff oder Halogen steht; und
 R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Nitro oder OCF_3 stehen.
5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 3, worin
- R_1 für Wasserstoff steht;
 R_2 5-Halogen bedeutet;
 R_3 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
 R_4 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
 R_5 für Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl steht;
 R_6 für Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_4 -Alkyl steht;
 R_7 Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, CF_3 oder Nitro bedeutet;
 R_9 Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Haloalkyl, C_1 - C_2 -Haloalkoxy oder C_1 - C_2 -Alkoxy bedeutet;
 R_8 für Wasserstoff oder Halogen steht; und
 R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Nitro oder OCF_3 stehen.
6. Eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Reihe:
- 5-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)anilid];
 5-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-fluor-chlor-benzthiazolyl-2-oxy)anilid];
 5-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-chlor-benzthiazolyl-2-oxy)anilid];
 3,5-Dichlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)anilid].
7. 4-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)anilid] nach Anspruch 1.
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
- (A) eine Verbindung der Formel II



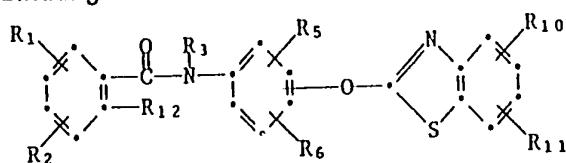
mit einem Benzolsulfonsäurehalogenid der Formel III, oder

(B) eine Verbindung der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel V umsetzt, wobei die Substituenten R_1 bis R_{11} in den Formeln II, III, IV und V die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben, X in Formel III für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, insbesondere Chlor steht und A in Formel IV für Halogen (bevorzugt Chlor oder Brom), OH oder eine zur Reaktion mit einer Aminogruppe befähigte Abgangsgruppe darstellt und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel II worin R_3 und R_4 oder R_3 oder R_4 für Wasserstoff stehen, nachalkyliert.

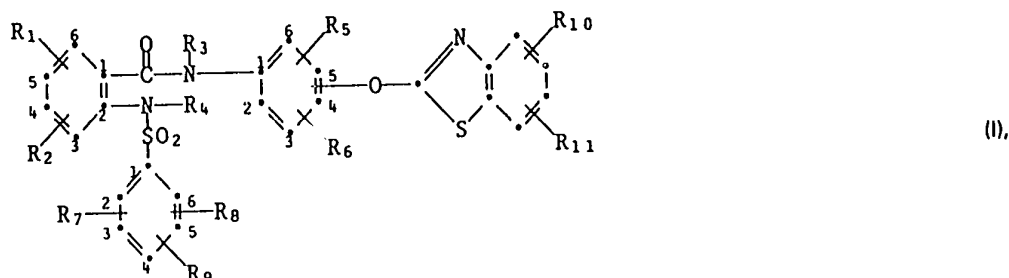
9. Anthelmintisches Mittel, **dadurch gekennzeichnet**, daß es neben physiologisch verträglichen Formulierungshilfsstoffen eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 enthält.
10. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung in einem Verfahren zur Bekämpfung von Helminthen bei Warmblütern.
11. Verbindung der Formel I nach Anspruch 10 zur Verwendung in einem Verfahren zur Bekämpfung von Helminthen, **dadurch gekennzeichnet**, daß man bei besagtem Verfahren die Verbindung der Formel I in einer anthelmintisch aktiven Menge prophylaktisch oder kurativ an den Warmblüter verabreicht.
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung von Anthelmintika.
13. Verbindungen der Formel



worin R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_{10} und R_{11} wie in Anspruch 1 definiert sind, R_{12} für NO_2 oder NHR_4 steht und R_4 ebenfalls wie in Anspruch 1 definiert ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Anthranilsäure-Derivate mit anthelmintischer Wirksamkeit, anthelmintische Mittel auf der Basis dieser neuen Wirksubstanzen, die Verwendung der Aktivsubstanzen und Mittel zur Bekämpfung von Helminthen, insbesondere Nematoden, Cestoden und Trematoden bei Warmblütern, insbesondere bei Säugetieren und vorzugsweise bei Haus- und Nutztieren. Die Erfindung betrifft gleichermaßen die Herstellung der Wirkstoffe und der Mittel und neue Zwischenprodukte für die Herstellung der Aktivsubstanzen.

Die neuen Anthranilsäure-Derivate haben die nachstehende Formel I



worin

- R_1 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Haloalkyl, Nitro, C_1 - C_2 -Alkoxy oder für die Gruppe SO_nR steht, worin R C_1 - C_2 -Alkyl oder Phenyl bedeutet und n für 0, 1 oder 2 steht;
- R_2 für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_2 -Alkyl, C_1 - C_2 -Haloalkyl, C_1 - C_2 -Haloalkoxy oder C_1 - C_2 -Alkoxy steht;
- R_3 Wasserstoff oder C_1 - C_2 -Alkyl bedeutet;
- R_4 Wasserstoff oder C_1 - C_2 -Alkyl bedeutet;
- R_5 für Wasserstoff, Halogen oder C_1 - C_6 -Alkyl steht;

- R₆ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₆-Alkyl steht;
 R₇ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, Nitro, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy bedeutet;
 R₈ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy bedeutet;
 R₉ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy bedeutet;
 R₁₀ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, NCS, OCF₃, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy steht;
 R₁₁ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, NCS, OCF₃, C₁-C₂-Alkyl oder C₁-C₂-Alkoxy steht; oder
 R₁₀ und R₁₁ zusammen eine -O(CH₂)_mO-Brücke bilden, wobei m für 1, 2 oder 3 steht, unter Einschluß ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Unter dem Begriff Alkyl selbst oder als Bestandteil eines anderen Substituenten sind im Rahmen vorliegender Erfindung je nach Anzahl der angegebenen Kohlenstoffatome folgende geradkettige und verzweigte Gruppen zu verstehen, z. B.: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Isobutyl etc. Haloalkyl selbst oder als Bestandteile für Haloalkoxy steht für einen einfach bis perhalogenierten Alkylsubstituenten, wie z. B. für CH₂Cl, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Br, CHBr₂, CBr₃, CH₂J, CJ₃, CHClF, CHBrCl, CBrCl₂, C₂F₆, CH₂CH₂Cl, CHClCH₂, C₂Cl₆, CHFCHCl₂ etc., vorzugsweise für CF₃. Unter Halogen soll hier und im folgenden Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, vor allem jedoch Chlor verstanden werden.

Eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen der Formel I bilden Substanzen, worin

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈ und R₉ die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben;

- R₅ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₃-Alkyl steht;
 R₆ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₃-Alkyl steht;
 R₁₀ für Wasserstoff, Halogen, NO₂, OCF₃ oder CH₃ steht; und
 R₁₁ für Wasserstoff, Halogen, NO₂, OCF₃ oder CH₃ steht; unter Einschluß ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Eine weitere bevorzugte Gruppe bilden Verbindungen der Formel I, worin

- R₁ für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Thiomethyl steht;
 R₂ Wasserstoff, Methyl oder Halogen bedeutet;
 R₃ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
 R₄ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
 R₅ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht;
 R₆ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht;
 R₇ Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, CF₃ oder Nitro bedeutet;
 R₈ für Wasserstoff oder Halogen steht;
 R₉ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy bedeutet;
 R₁₀ und R₁₁ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Nitro oder OCF₃ stehen.

Weitere bevorzugte Untergruppen bilden Verbindungen der Formel I, worin

- R₁ für 4-Halogen, insbesondere für 4-Cl steht;
 R₂ für Wasserstoff steht und die übrigen Substituenten wie unter Formel I oder in einer der vorgenannten bevorzugten Gruppen definiert sind.

Andere bevorzugte Untergruppen bilden Verbindungen der Formel I, worin

- R₁ für Wasserstoff steht;
 R₂ für 5-Halogen, insbesondere für 5-Cl steht;

und die übrigen Substituenten wie unter Formel I oder in einer der vorgenannten bevorzugten Gruppen definiert sind.

Bevorzugt sind ferner Verbindungen der Formel I worin,

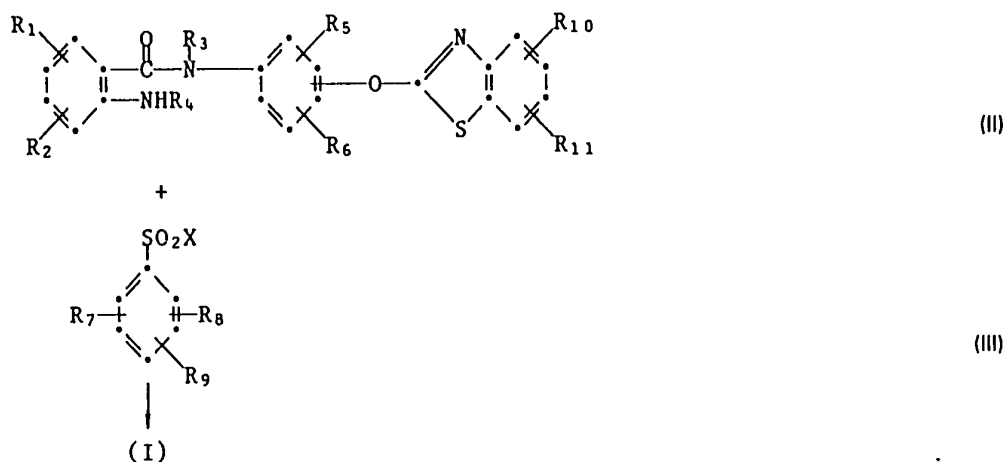
- R₁ für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy oder Thiomethyl, vorzugsweise für 4-Halogen, insbesondere 4-Cl steht;
 R₂ für Wasserstoff, Methyl oder Halogen, vorzugsweise für 5-Halogen, insbesondere 5-Cl steht;
 R₃ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
 R₄ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet;
 R₅ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht;
 R₆ für Wasserstoff, Halogen oder C₁-C₄-Alkyl steht;
 R₇ Wasserstoff, Halogen, Methyl, Methoxy, CF₃ oder Nitro bedeutet;
 R₈ für Wasserstoff oder Halogen steht;
 R₉ Wasserstoff, Halogen, C₁-C₂-Alkyl, C₁-C₂-Haloalkyl, C₁-C₂-Haloalkoxy oder C₁-C₂-Alkoxy bedeutet;
 R₁₀ für OCF₃ oder Halogen steht; und
 R₁₁ Wasserstoff bedeutet.

Zu den bevorzugten Einzelvertretern von Verbindungen der Formel I gehören:

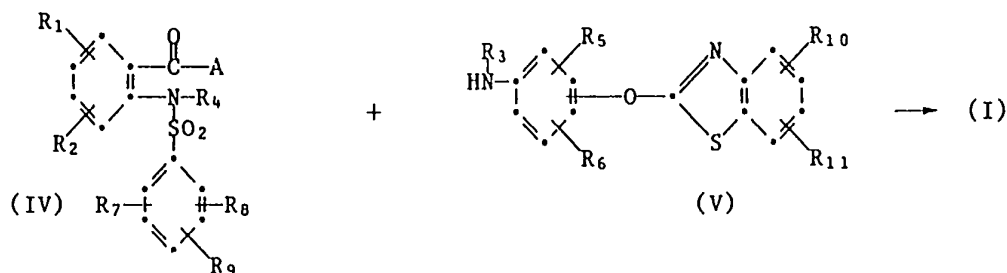
- 5-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)anilid];
 5-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-fluor-chlor-benzthiazolyl-2-oxy)anilid];
 5-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-chlor-benzthiazolyl-2-oxy)anilid];
 3,5-Dichlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)anilid] sowie
 4-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)amino]benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)anilid].

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der Formel I überraschenderweise ein sehr günstiges Wirkungsspektrum gegen tierparasitäre Helminthen besitzen, vor allem gegen solche, welche in Warmblütern, insbesondere Säugetieren, parasitieren. Die Verbindungen der Formel I sind gegen Nematoden sowie Cestoden und Trematoden mit gutem Erfolg anwendbar. Dabei zeichnen sie sich vor allem dadurch aus, daß sie auch gegen benzimidazol-resistente, insbesondere gegen thiabendazol-resistente Helminthen voll wirksam sind („thiabendazol“ bezeichnet den Wirkstoff 2-(Thiazol-4-yl)-benzimidazol).

Die Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man
(A) eine Verbindung der Formel II



mit einem Benzolsulfonsäurehalogenid der Formel III, oder
(B) eine Verbindung der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel V umsetzt, wobei die Substituenten R_1 bis R_{11} in den Formeln II, III, IV und V die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben, X in Formel III für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, insbesondere Chlor steht und A in Formel IV für Halogen (bevorzugt Chlor oder Brom), OH oder eine zur Reaktion mit einer Aminogruppe befähigte Abgangsgruppe darstellt und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel II worin R_3 und R_4 oder R_3 oder R_4 für Wasserstoff stehen, nachalkyliert.

Bei den Umsetzungen von (II) mit (III) sowie von (IV) mit (V) können als Basen z.B. tertiäre Amine [wie Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, N-Methylpiperidin, 1,4-Diazabicyclo(2,2,2)octan usw.], Pyridin und Pyridinbasen (wie 4-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidylaminopyridin, Picoline, Lutidin usw.) sowie Erdalkali- oder vorzugsweise Alkalialkoholate von Niederalkanolen (wie z.B. Natrium- oder Kaliumalkoholate des Methanols, Propanols, Ethanols, n-Butanols, iso-Butanols, tert.-Butanols usw.) eingesetzt werden. Bevorzugt ist Pyridin.

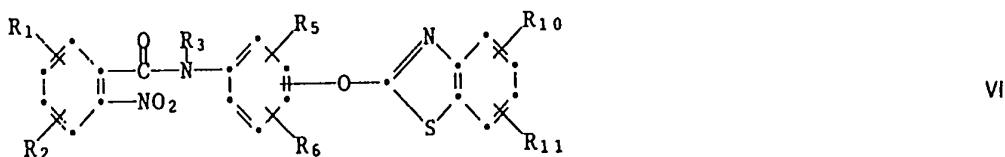
Als Lösungs- oder Verdünnungsmittel kommen beispielsweise folgende aprotische Solventien in Frage: aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Petrolether; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chlorbenzol, Methylchlorid, Ethylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachlorethylen; Ether und etherartige Verbindungen wie Dialkylether (Diethylether, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether usw.), Anisol, Dioxan, Tetrahydrofuran; Nitrile wie Acetonitril, Propionitril; z.T. N,N-alkylierte Amide wie Dimethylformamid; Dimethylsulfoxid; Ketone wie Aceton, Diethylketon, Methylcyclohexanon und Gemische solcher Lösungsmittel untereinander. In manchen Fällen kann die Base selbst als Lösungsmittel dienen.

Die Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise von -20°C bis $+150^\circ\text{C}$, vorzugsweise 0°C bis $+100^\circ\text{C}$. In Fällen, in denen A in Formel IV für OH steht kann ein Kondensationsmittel wie Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt werden.

Das beschriebene Herstellungsverfahren ist, einschließlich aller Teilschritte, ein wichtiger Bestandteil der vorliegenden Erfindung.

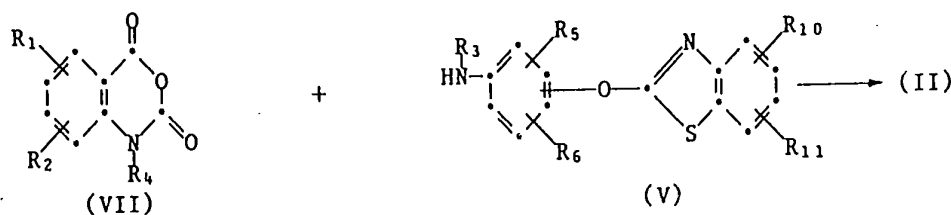
Die Verbindungen der Formel II sind neu und stellen einen Bestandteil der vorliegenden Erfindung dar, da in ihnen die Hauptcharakteristika der Endprodukte bereits vorgegeben sind und sie einfach in letztere überführt werden können.

Die Verbindungen der Formel II sind nach mehreren Verfahren herstellbar, so z.B. aus einer Verbindung der Formel VI



(i) durch Hydrierung in Anwesenheit eines geeigneten Hydrierkatalysators und gegebenenfalls durch nachträgliche N-Alkylierung zur Einführung des Substituenten R_4 , oder

- (ii) durch chemische Reduktion, oder
 (iii) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII



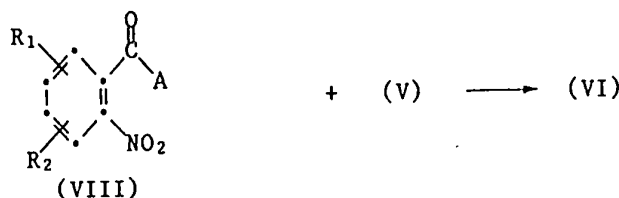
mit einer Verbindung der Formel V, wobei die Substituenten R_1 – R_{11} die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben. Die Reaktionen (i) und (ii) können unter Normaldruck stattfinden und werden bevorzugt in Gegenwart eines inerten organischen Lösungs- oder Verdünnungsmittels durchgeführt, vorzugsweise in Gegenwart eines der weiter oben genannten Ether oder etherartigen Verbindungen, eines Esters wie Ethylacetat, Propylacetat oder Butylacetat oder eines Alkohols, insbesondere eines Alkanols wie Methanol, Ethanol, Propanol etc. Die Reaktionen werden im allgemeinen bei Temperaturen von 0°C bis 80°C, vorzugsweise 10°C bis 50°C, durchgeführt.

Als Katalysator in Verfahren (i) kommt beispielsweise Rh/C oder Raney-Nickel in Frage.

Die chemische Reduktion (ii) läßt sich beispielsweise mit Sn(II)-chlorid/HCl durchführen.

Die Reaktion (iii) wird vorzugsweise in Gegenwart eines polaren, inerten organischen Lösungsmittels wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Dioxan, Butanon, THF oder Dimethoxyethan durchgeführt. Die Reaktionstemperaturen liegen bei –10°C bis +150°C, vorzugsweise 0°C bis 100°C.

Verbindungen der Formel VI sind neu. Sie sind Bestandteil der vorliegenden Erfindung und können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel VIII



mit Verbindungen der Formel (V) hergestellt werden, wobei A in Formel VIII OH oder eine reaktive Abgangsgruppe wie Halogen (bevorzugt Chlor oder Brom) oder einen aktivierten Esterrest wie z. B. Alkoxycarbonyloxy bedeutet. Diese Umsetzungen werden vorzugsweise in Gegenwart eines inerten, organischen Lösungsmittels wie Benzol, Toluol, CH_2Cl_2 , Ether, DMF, DMSO, THF, Acetonitril oder Aceton durchgeführt, wobei vorteilhafterweise in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, Pyridin, Picolin zwischen –20°C bis 150°C, vorzugsweise zwischen 0°C und 50°C, gearbeitet wird. Wenn A = OH bedeutet, kann die Umsetzung auch in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel V sind bekannt oder können hergestellt werden z. B. durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IX



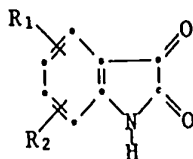
mit einer Verbindung der Formel X



worin R_3 , R_5 , R_6 , R_{10} und R_{11} die unter Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Q für eine übliche Abgangsgruppe steht. Die Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise bei 0°C bis 200°C, vorzugsweise 10°C bis 150°C, wobei man in polaren inerten Lösungsmitteln wie z. B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid vorzugsweise Dimethylsulfoxid arbeitet, unter Zusatz einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, bevorzugt Kaliumhydroxid. Das bei diesen Umsetzungen entstehende Reaktionswasser kann mittels eines Schleppmittels wie z. B. CH_2Cl_2 , Toluol, Benzol aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.

Q steht in Formel X entweder für eine der üblichen Abgangsgruppen, z. B. Halogen, insbesondere Chlor, Brom oder Jod; für eine Sulfonyloxygruppe, insbesondere Benzolsulfonyloxy, Paratolylsulfonyloxy oder Niederalkylsulfonyloxy, bevorzugt Mesityloxy.

Verbindungen der Formel VII gewinnt man vorzugsweise durch Oxidation von Verbindungen der Formel XI

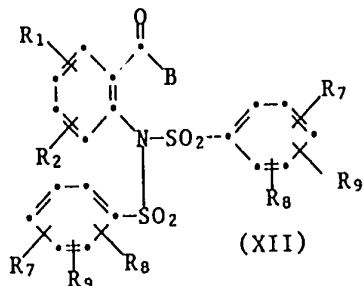


(XI)

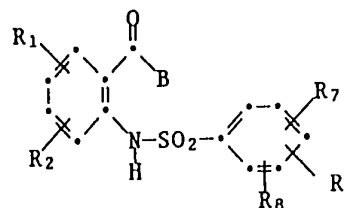
Diese Herstellungsverfahren sind bekannt unter anderem aus DE 2925 175 und Angewandte Chemie 92, 196 (1980). Die aus diesen Verfahren gewonnenen Verbindungen der Formel VII ($R_4 = H$) lassen sich gegebenenfalls am Stickstoff alkylieren, zum Beispiel nach J. Heterocycl. Chem. 565 (1975).

Die Verbindungen der Formel XI und deren Herstellungsverfahren sind bekannt und können nach einer dem Fachmann geläufigen Methode hergestellt werden, vgl. Houben/Weyl Bd. 7/4, S. 5ff.

Verbindungen der Formel IV ($A = OH$) können durch Verseifung von Verbindungen der Formel XII oder XIII



(XII)



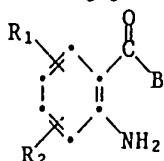
(XIII)

erhalten werden, wobei B für OCH_3 oder OC_2H_5 steht.

Die erwähnte Verseifung geschieht vorzugsweise mit einer anorganischen Base wie NaOH oder KOH in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Wasser und/oder eines Alkohols, vorzugsweise Methanol oder Ethanol, vgl. Houben/Weyl, 9, S. 609 ff. Verbindungen der Formel IV ($A =$ reaktive Abgangsgruppe) können nach dem Fachmann geläufigen Methoden z. B. aus Verbindungen der Formel IV ($A = OH$) hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel XII sind neu und stellen ebenfalls einen Gegenstand der vorliegenden Erfindung dar.

Die Verbindungen der Formeln XII und XIII sind zugänglich durch Umsetzung von Verbindungen der Formeln XIV, wobei B, R_1 und R_2 die oben angegebene Bedeutung haben,



(XIV)

mit Verbindungen der Formel III, wobei bei besetzter Position 3 in Verbindungen der Formel XIV Gemische von Verbindungen der Formeln XII und XIII entstehen können, hauptsächlich jedoch Sulfonimide der Formel XII. Bei freier 3-Position in Verbindungen der Formel XIV entstehen fast ausschließlich Verbindungen der Formel XIII.

Die erwähnten Umsetzungen werden vorzugsweise unter den bei Reaktion A ($II + III \rightarrow I$) angegebenen Bedingungen durchgeführt. Die Herstellung von Verbindungen der Formel XIV kann analog zu bekannten Methoden erfolgen, z. B. nach Tetrahedron 33, 217 (1977) und DE-3,001,579.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln III, VIII, X, XI, XIII und XIV sind bekannt oder lassen sich analog zu den bekannten Vertretern herstellen.

Die Erfindung schließt auch ein Verfahren zum prophylaktischen Schutz von Tieren gegen parasitäre Helminthen ein, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Wirkstoffe der Formel I bzw. die Wirkstoffformulierungen als Zusatz zum Futter oder zu den Tränken oder auch in fester oder flüssiger Form oral, durch Injektion oder mittels der Pour-on-Methode den Tieren appliziert.

Unter den bei Warmblütern vorkommenden Endoparasiten verursachen namentlich die Helminthen große Schäden. So können von diesen Parasiten befallene Tiere nicht nur ein verlangsamtes Wachstum, sondern erhebliche physiologische Beeinträchtigungen aufweisen, die sogar zur Mortalität führen können. Daher ist es von großer Bedeutung, therapeutische Mittel zu entwickeln, die sich zur Bekämpfung von Helminthen und deren Entwicklungsstadien sowie zur Vorbeugung gegen den Befall durch diese Parasiten eignen. Besonders gefährliche Wurmkrankheiten sind solche, die durch im Magen-Darm-Trakt und anderen Organen parasitierende Nematoden, Cestoden und Trematoden hervorgerufen werden und vor allem bei Wiederkäuern, wie Schafen, Rindern und Ziegen sowie Pferden, Schweinen, Rotwild, Hunden, Katzen und Geflügel auftreten. Die durch Helminthiasen verursachten Schäden können bei chronischem und vor allem bei epidemischem Auftreten der Wurmerkrankungen in Viehherden beträchtlich sein. Sie äußern sich unter anderem in Produktivitäts-Verminderungen, geschwächter Widerstandskraft und erhöhter Mortalität. Bekämpfung und Vorbeugung von Helminthiasen gelten deshalb als vordringliche Aufgabe, um derartige vor allem volkswirtschaftlich ins Gewicht fallende Schäden zu vermeiden oder zu mindern.

In der vorliegenden Beschreibung werden unter dem Begriff „Helminthen“ insbesondere parasitäre Würmer verstanden, die zu den Plathelminthes (Cestoden, Trematoden) und Nematelminthes (Nematoden und Verwandte) gehören, also Bandwürmer, Saugwürmer und Rundwürmer des Gastrointestinal-Traktes und anderer Organe (z. B. Leber, Lunge, Niere, Lymphgefäße, Blut etc.). Es sind zwar eine Reihe von Stoffen mit anthelmintischer Wirkung bekannt, die für die Bekämpfung der verschiedenen Helminthen-species vorgeschlagen wurden. Diese vermögen jedoch nicht voll zu befriedigen, sei es, daß bei verträglicher

Dosierung eine Ausschöpfung ihres Wirkungsspektrums nicht möglich ist, oder daß sie in therapeutisch wirksamen Dosen unerwünschte Nebenwirkungen oder Eigenschaften zeigen. In diesem Zusammenhang spielt auch die heute vermehrt auftretende Resistenz gegen bestimmte Stoffklassen eine immer bedeutendere Rolle. Das beispielsweise in der Literatur beschriebene „Albendazol“ (British Pat. No. 1464326; Am. J. Vet. Res. 38, 1425–1426 [1977]; Am. J. Vet. Res. 37, 1515–1516 [1976]; Am. J. Vet. Res. 38, 807–808 [1977]; Am. J. Vet. Res. 38, 1247–1248 [1977]) besitzt zwar ein begrenztes anthelmintisches Wirkungsspektrum bei Wiederkäuern, seine Wirkung gegen Benzimidazol-resistente Nematoden und adulte Leberegel ist jedoch unzureichend, da vor allem die pathogenisch wichtigen unreifen Wanderformen der letzteren bei den für das Wirtstier verträglichen Dosierungen nicht angegriffen werden.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß die Wirkstoffe der Formel I nicht nur – wie bereits erwähnt – eine intensive anthelmintische Wirksamkeit mit breitem Wirkungsspektrum gegen Nematoden, Cestoden und Trematoden, sondern darüber hinaus zusätzlich eine günstige Warmblüttoxizität besitzen.

Die erfindungsgemäßen neuen Wirkstoffe der Formel I sind beispielsweise zur Bekämpfung parasitärer Nematoden der Ordnungen (nach K. I. Skrajabin)

Rhabditida
Ascaridida
Spirurida
Trichocephalida

oder zur Bekämpfung von Cestoden der Ordnungen (nach Wardle & McLeod)

Cyclophyllidae
Pseudophyllidae

oder zur Bekämpfung von Trematoden der Ordnung

Digenea

bei Haus- und Nutztieren wie Rindern, Schafen, Ziegen, Pferden, Schweinen, Katzen, Hunden und Geflügel geeignet. Sie können den Tieren sowohl als Einzeldosis als auch wiederholt verabreicht werden, wobei die einzelnen Gaben je nach Tierart vorzugsweise zwischen 1 und 500 mg pro kg Körpergewicht betragen. Durch eine protrahierte Verabreichung wird in manchen Fällen eine bessere Wirkung erzielt oder man kann mit geringeren Gesamtdosen auskommen.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden hergestellt, indem die Wirkstoffe der Formel I mit flüssigen und/oder festen Formulierungshilfsstoffen durch schrittweises Vermischen und/oder Vermahlen derart in Kontakt gebracht werden, daß eine anwendungskonforme optimale Entfaltung der anthelmintischen Aktivität der Formulierung erzielt wird.

Die Formulierungsschritte können durch Kneten, Granulieren (Granulate) und gegebenenfalls Pressen (Pellets) ergänzt werden.

Als Formulierungshilfsstoffe dienen beispielsweise feste Trägerstoffe, Lösungsmittel und gegebenenfalls oberflächenaktive Stoffe (Tenside).

Zur Bereitung der erfindungsgemäßen Mittel werden folgende Formulierungshilfsstoffe verwendet:

Feste Trägerstoffe wie z. B. Kaolin, Talkum, Bentonit, Kochsalz, Calciumphosphat, Kohlenhydrate, Cellulosepulver, Baumwollsaatmehl, Polyäthylenglykoläther, gegebenenfalls Bindemittel wie z. B. Gelatine, lösliche Cellulosederivate, gewünschtenfalls unter Zusatz von oberflächenaktiven Stoffen wie ionischen oder nicht-ionischen Dispersionsmitteln; ferner natürliche Gesteinsmehle wie Calcit, Montmorillonit oder Attapulgit. Zur Verbesserung der physikalischen Eigenschaften können auch hochdisperse Kieselsäure oder hochdisperse saugfähige Polymerisate zugesetzt werden. Als gekörnte, adsorptive Granulatträger kommen poröse Typen, wie z. B. Bimsstein, Ziegelbruch, Sepiolit oder Bentonit, als nicht sorptive Trägermaterialien z. B. Calcit oder Sand in Frage. Darüber hinaus kann eine Vielzahl von vorgranuliertem Materialie anorganischer oder organischer Natur wie insbesondere Dolomit oder zerkleinertes Pflanzenmaterial verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen in Frage: Aromatische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt die Fraktionen C₈ bis C₁₂, wie z. B. Xylolgemische oder substituierte Naphthaline, Phthalsäureester wie Dibutyl- oder Dioctylphthalat; aliphatische Kohlenwasserstoffe wie z. B. Cyclohexan oder Paraffine, Alkohole und Glykole sowie deren Ether und Ester, wie z. B. Ethanol, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonomethyl- oder Ethylether, Ketone wie z. B. Cyclohexanon, stark polare Lösungsmittel wie z. B. N-Methyl-2-pyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, sowie gegebenenfalls epoxydierte Pflanzenöle wie z. B. epoxydiertes Kokosnußöl oder Sojaöl und Wasser.

Als oberflächenaktive Verbindungen kommen je nach Art des zu formulierenden Wirkstoffes der Formel I nicht-ionogene, kation- und/oder anionaktive Tenside mit guten Emulgier-, Dispergier- und Netzeigenschaften in Betracht. Unter Tensiden sind auch Tensidgemische zu verstehen.

Geeignete anionische Tenside können sowohl sog. wasserlösliche Seifen, als auch wasserlösliche synthetische oberflächenaktive Verbindungen sein.

Als Seifen seien die Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierten Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren (C₁₀–C₂₂), wie z. B. die Na- oder K-Salze der Öl- oder Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, die z. B. aus Kokosnuß- oder Talgöl gewonnen werden können, genannt.

Häufig werden sog. synthetische Tenside verwendet, insbesondere Fettsulfonate, Fettsulfate, sulfonierte Benzimidazolderivate oder Alkylarylsulfonate.

Die Fettsulfonate oder -sulfate liegen in der Regel als Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze vor und weisen einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen auf, wobei Alkyl auch den Alkylteil von Acylresten einschließt, z. B. das Na- oder Ca-Salz der Ligninsulfonsäure, des Dodecylschwefelsäureesters oder eines aus natürlichen Fettsäuren hergestellten Fettalkoholsulfatgemisches. Hierher gehören auch die Salze der Schwefelsäureester und Sulfonsäuren von Fettalkohol-

Ethylenoxid-Addukten. Die sulfonierten Benzimidazol-derivate enthalten vorzugsweise 2 Sulfonsäuregruppen und einen Fettsäurerest mit 8–22 C-Atomen. Alkylarylsulfonate sind z. B. die Na-, Ca- oder Triethanolaminsalze der Dodecylbenzolsulfonsäure, der Dibutyl-naphthalinsulfonsäure oder eines Naphthalinsulfonsäure-Formaldehydkondensationsproduktes.

Ferner können auch entsprechende Phosphate, wie z. B. Salze des Phosphorsäureesters eines p-Nonylphenol-(4–4)-Ethylenoxyd-Adduktes oder Phospholipide als Formulierungshilfsstoffe Anwendung finden.

Als nicht-ionische Tenside kommen in erster Linie Polyglykolether-derivate von aliphatischen oder cycloaliphatischen Alkoholen, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren und Alkylphenolen in Frage, die 3 bis 30 Glykolethergruppen und 8 bis 20 Kohlenstoffatome im (aliphatischen) Kohlenwasserstoffrest und 6 bis 18 Kohlenstoffatome im Alkylrest der Alkylphenole enthalten können.

Weitere geeignete nicht-ionische Tenside sind die wasserlöslichen, 20 bis 250 Ethylenglykolethergruppen und 10 bis 100 Propylenglykolethergruppen enthaltenden Polyethylenoxidaddukte an Polypropylenglykol,

Ethylendiaminopolypropylenglykol und Alkylpolypropylenglykol mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette. Die genannten Verbindungen enthalten üblicherweise pro Propylenglykol-Einheit 1 bis 5 Ethylenglykoleinheiten.

Als Beispiele nicht-ionischer Tenside seien Nonylphenolpolyethoxyethanol, Ricinusölpolyglykolether, Polypropylen-Polyethylenoxydaddukte, Tributylphenoxypolyethoxyethanol, Polyethylenglykol und Octylphenoxypolyethoxyethanol erwähnt.

Ferner kommen auch Fettsäureester von Polyoxyethylensorbiten wie das Polyoxyethylensorbitan-trioleat in Betracht.

Bei den kationischen Tensiden handelt es sich vor allem um quartäre Ammoniumsalze, welche als N-Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen enthalten und als weitere Substituenten niedrige, gegebenenfalls halogenierte Alkyl-, Benzyl- oder niedrige Hydroxyalkylreste aufweisen. Die Salze liegen vorzugsweise als Halogenide, Methylsulfate oder Ethylsulfate vor, z. B. das Stearyltrimethylammoniumchlorid oder das Benzyl-di(2-chlorethyl)ethylammoniumbromid.

Die in der Formulierungstechnik gebräuchlichen Tenside sind u. a. in folgenden Publikationen beschrieben:

„Mc Cutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual“ MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey, 1981;
Stache, H., „Tensid-Taschenbuch“, Carl Hanser Verlag, München/Wien, 1981.

Als Bindemittel für Tabletten und Boli kommen chemisch abgewandelte, in Wasser oder Alkohol lösliche, polymere Naturstoffe in Frage, wie Stärke-, Cellulose- oder Proteinderivate (z. B. Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Proteine wie Zein, Gelatine und dergleichen) sowie synthetische Polymere wie z. B. Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon etc. Ferner sind in Tabletten Füllstoffe, (z. B. Stärke, mikrokristalline Cellulose, Zucker, Milchzucker etc.), Gleitmittel und Sprengmittel enthalten.

Liegen die anthelmintischen Mittel in Form von Futterkonzentraten vor, so dienen als Trägerstoffe z. B. Leistungsfutter, Futtergetreide oder Proteinkonzentrate. Solche Futterkonzentrate oder -mittel können außer den Wirkstoffen noch Zusatzstoffe, Vitamine, Antibiotika, Chemotherapeutika, oder Pestizide, vornehmlich Bakteriostatika, Fungistatika, Coccidiostatika, oder auch Hormonpräparate, Stoffe mit anaboler Wirkung oder das Wachstum begünstigende, die Fleischqualität von Schlachttieren beeinflussende oder in anderer Weise für den Organismus nützliche Stoffe enthalten. Werden die Mittel oder die darin enthaltenen Wirkstoffe der Formel I direkt dem Futter oder den Viehtränken zugesetzt, so enthält das Fertigfutter oder die Fertigtränke die Wirkstoffe vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,0005 bis 0,02 Gew.-% (5–200 ppm).

Die Applikation der erfindungsgemäßen Mittel an die zu behandelnden Tiere kann peroral, parenteral, subcutan oder topikal durchgeführt werden, wobei die Mittel in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen (Drenches), Pulvern, Tabletten, Boli und Kapseln vorliegen.

Die erfindungsgemäßen anthelmintischen Mittel enthalten in der Regel 0,1 bis 99 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 95 Gew.-%, Wirkstoff der Formel I, und 99,9 bis 1 Gew.-%, insbesondere 99,9 bis 5 Gew.-%, eines festen oder flüssigen Zusatzstoffes, darunter 0 bis 25 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 25 Gew.-%, eines Tensides.

Während als Handelsware eher konzentrierte Mittel bevorzugt werden, verwendet der Endverbraucher in der Regel verdünnte Mittel.

Solche Mittel können noch weitere Zusätze wie Stabilisatoren, Entschäumer, Viskositätsregulatoren, Bindemittel, Haftmittel sowie andere Wirkstoffe zur Erzielung spezieller Effekte enthalten.

Derartige vom Endverbraucher verwendete anthelmintische Mittel sind ebenfalls ein Bestandteil der vorliegenden Erfindung. Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe einzuschränken.

1. Herstellungsbeispiele

Nach Verfahren A

1.1. Herstellung von 5-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)-amino]-benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)-anilid]

(a) 5-Chlor-2-nitro-benzoylchlorid

Ein Gemisch von 80,6 g 5-Chlor-2-nitro-benzoesäure und 58,2 ml Thionylchlorid wird während 2 Std. auf 90°C erhitzt.

Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid in Vakuum abdestilliert. Man erhält 87,1 g 5-Chlor-2-nitro-benzoylchlorid.

(b) 5-Chlor-2-nitro-benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)-anilid]

Zu einer Lösung von 8,1 g 5-Chlor-2-nitro-benzoylchlorid in 150 ml Methylenchlorid wird innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 14,4 g 4-(6-Trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)-anilin und 7,2 ml Triäthylamin in 150 ml Methylenchlorid zugegeben. Nach 20 Std. Rühren bei RT wird etwa 80 % des Lösungsmittels entfernt. Der erhaltene Kristallbrei wird in Diethylether suspendiert und die nach der Filtration anfallenden Kristalle werden zuerst mit 2 N HCl-Lösung und danach mit H₂O gewaschen. Nach nochmaligem Suspendieren in Diethylether erhält man 10,8 g gereinigtes 5-Chlor-2-nitro-benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxybenzthiazolyl-2-oxy)-anilid] mit einem Schmelzpunkt von 203–206°C.

(c) 2-Amino-5-chlor-benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxybenzthiazolyl-2-oxy)-anilid]

8,5g 5-Chlor-2-nitro-benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxybenzthiazolyl-2-oxy)-anilid] werden in 170 ml Tetrahydrofuran gelöst und während 16 Stunden bei Raumtemperatur unter H₂-Atmosphäre in Gegenwart von 7 g RaNi-EtOH-Komplex hydriert. Das Reaktionsgemisch wird anschließend filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wird in Hexan suspendiert, das Lösungsmittel abfiltriert und die erhaltenen Kristalle getrocknet. Man erhält 7,1 g 2-Amino-5-chlor-benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxybenzthiazolyl-2-oxy)-anilid] mit einem Schmelzpunkt von 151–154°C.

(d) 5-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)-amino]-benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)-anilid]

Zu einer Lösung von 4,0g 2-Amino-5-chlor-benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxybenzthiazolyl-2-oxy)-anilid] in 8,3 ml Pyridin werden bei 0°C 1,9g 4-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid gegeben. Nach 16 Std. Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit 300 ml Diethylether und 50 ml Methylenchlorid versetzt und die erhaltene Lösung mit je 100 ml 2 N HCl-Lösung, H₂O, ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird dann mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen Kristalle lassen sich aus Diethylether/Hexan umkristallisieren. Man erhält 3,3g 5-Chlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)-amino]-benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)-anilid] mit einem Schmelzpunkt von 167–171°C.

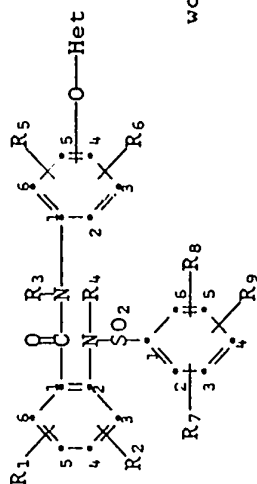
Nach Variante B

1.1. 3,5-Dichlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)-amino]benzoesäure-[4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)-anilid]

4,0g 3,5-Dichlor-2-[(4-chlor-phenyl-sulfonyl)-amino]-benzoesäure werden in 10 ml Thionylchlorid suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird während 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. Der Rückstand wird zweimal aus 20 ml Toluol eingedampft. Das rohe Säurechlorid wird in 20 ml Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung wird langsam unter Eis/Wasser-Kühlung eine Lösung von 3,67g 4-(6-trifluormethoxy-benzthiazolyl-2-oxy)-anilin (Smp.: 78–80°C), 2 ml Triethylamin und 30 ml Methylenchlorid zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt. Nach 22 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der ausgefallene Festkörper abfiltriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Das Rohprodukt wird mit 2 N Salzsäure und Wasser gewaschen; das vorgereinigte Produkt wird in 50 ml Methanol aufgenommen, gerührt, das Lösungsmittel abfiltriert und die so gereinigten Kristalle getrocknet. Man erhält 4,36g der Titelverbindung (Smp. 297–298°C).

Analog zu den beschriebenen Arbeitsweisen lassen sich auch die nachfolgend aufgelisteten Verbindungen herstellen. Die Listen haben keinen limitierenden Charakter.

Tabelle 1: Verbindungen der Formel Ia



worin R₉ für Wasserstoff steht.

Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Position von Het	Het	Smp. [°C]	Herstellings-variante
1.1	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		167-171	A
1.2	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		221-223	A
1.3	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		225-226	A

Tabelle 1 (Fortsetzung)

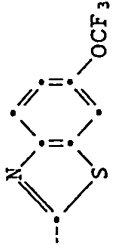
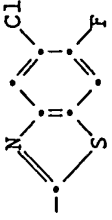
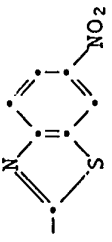
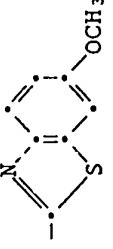
Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Position von Het	Het	mp. [°C]	Herstellungs- variante
1.4	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		297-298	B
1.5	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		245-247	B
1.6	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		330-334	B
1.7	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		198-200	B

Tabelle 1 (Fortsetzung)

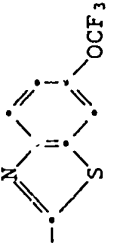
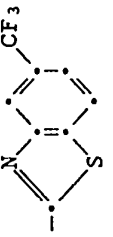
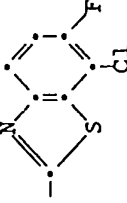
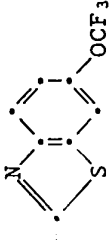
Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Position von Het	Het	Smp. [°C]	Herstellungs- variante
1.8	5-SCH ₃	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		123-126	A
1.9	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		178-180	B
1.10	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		242-243	B
1.11	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	3-Cl	4			B

Tabelle 1 (Fortsetzung)

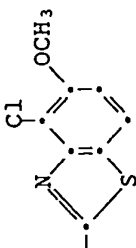
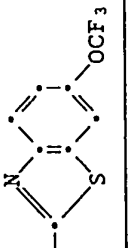
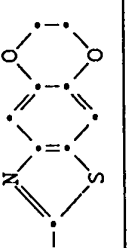
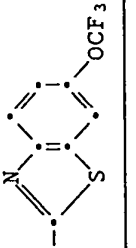
Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Position von Het	Het	Smp. [°C]	Herstellungsver- variante
1.12	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		208-212	B
1.13	5-Cl	H	H	H	2-F	H	4-Cl	H	4		214-215	B
1.14	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		225-227	B
1.15	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4			B

Tabelle 1 (Fortsetzung)

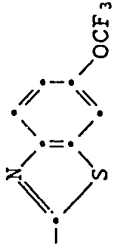
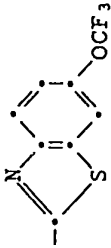
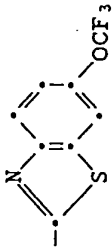
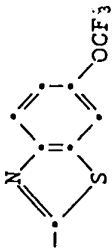
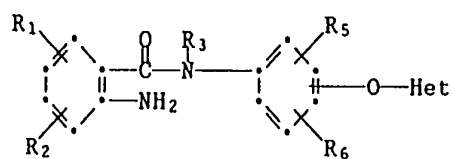
Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R _c	Position von Het	Het	Smp. [°C]	Herstellungsver- variante
1.16	5-Cl	H	H	H	H	H	4-OCH ₃	H	4			B
1.17	5-F	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		187-188	A
1.18	5-F	3-F	H	H	H	H	4-Cl	H	4		278-280	A
1.19	4-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		180-183	A

Tabelle 2 Zwischenprodukte der Formel

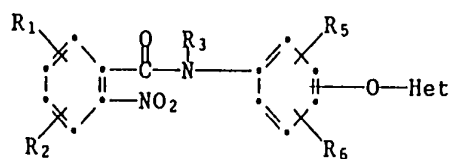


Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Position von Het	Het	Smp. [°C]
2.1	5-Cl	H	H	H	H	4		225-227
2.2	5-Cl	H	H	H	H	4		151-154
2.3	5-Cl	H	H	H	H	4		169-172

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Position von Het	Het	Smp. [°C]
2.4	5-SCH ₃	H	H	H	H	4		124-128
2.5	4-Cl	H	H	H	H	4		183-185
2.6	5-F	H	H	H	H	4		178-179
2.7	5-F	3-F	H	H	H	4		186-187

Tabelle 3 Zwischenprodukte der Formel



Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Position von Het	Het	Smp. [°C]
3.1	5-Cl	H	H	H	H	4		276-278
3.2	5-Cl	H	H	H	H	4		203-206
3.3	5-Cl	H	H	H	H	4		210-213

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Position von Het	Het	Smp. [°C]
3.4	4-Cl	H	H	H	H	4		186-189
3.5	5-SCH ₃	H	H	H	H	4		213-215
3.6	5-F	H	H	H	H	4		225-226
3.7	5-F	3-F	H	H	H	4		231-232

2. Formulierungsbeispiele (% = Gew.-%)

2.1. Emulsions-Konzentrate	a)	b)	c)
Wirkstoff aus Tabelle I	25%	40%	50%
Ca-Dodecylbenzolsulfonat	5%	8%	6%
Ricinusöl-polyethylenglykolether (36 Mol Ethylenoxid)	5%	–	–
Tributylphenol-polyethylenglykolether (30 Mol Ethylenoxid)	–	12%	4%
Cyclohexanon	–	15%	20%
Xylolgemisch	65%	25%	20%

Aus solchen Konzentraten können durch Verdünnen mit Wasser Emulsionen jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden.

2.2. Lösungen	a)	b)	c)	d)
Wirkstoff aus Tabelle I	80%	10%	5%	95%
Ethylenglykol-monomethyl-ether	20%	–	–	–
Polyethylenglykol MG 400	–	70%	–	–
N-Methyl-2-pyrrolidon	–	20%	–	–
Epoxydiertes Kokosnußöl	–	–	1%	5%
Benzin (Siedegrenze 160–190°C) (MG = Molekulargewicht)	–	–	94%	–

Die Lösungen sind zur Anwendung in Form kleinster Tropfen geeignet.

2.3. Granulate	a)	b)
Wirkstoff der Tabelle I	5%	10%
Kaolin	94%	–
Hochdisperse Kieselsäure	1%	–
Attapulgit	–	90%

Der Wirkstoff wird in Methylenchlorid gelöst, auf den Träger aufgesprüht und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum eingedampft. Solche Granulate können dem Viehfutter beigemischt werden.

2.4. Stäubemittel	a)	b)
Wirkstoff der Tabelle I	2%	5%
Hochdisperse Kieselsäure	1%	5%
Talkum	97%	–
Keolin	–	90%

Durch inniges Vermischen der Trägerstoffe mit dem Wirkstoff erhält man gebrauchsfertige Stäubemittel.

2.5. In Wasser dispergierbare Pulvermischung	a)	b)	c)
Wirkstoff aus Tabelle I	25%	50%	70%
Na-Ligninsulfonat	5%	5%	–
Ölsäure)	3%	–	5%
Na-Diisobutyl-naphthalinsulfonat	–	6%	10%
Octylphenolpolyethylenglykolether (7–8 Mol Ethylenoxid)	–	2%	–
Hochdispergierte Kieselsäure	5%	10%	10%
Kaolin	62%	27%	–

Der Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen gut vermischt und in einer geeigneten Mühle gut vermahlen. Man erhält Spritzpulver, die sich mit Wasser zu Suspensionen jeder gewünschten Konzentration verdünnen lassen.

2.6. Emulsions-Konzentrat	a)	b)	c)
Wirkstoff aus Tabelle I	10%	8%	60%
Octylphenolpolyethylenglykolether (4–5 Mol Ethylenoxid)	3%	3%	2%
Ricinusölpolyethylenglykolether (35 Mol Ethylenoxid)	4%	5%	4%
Cyclohexanon	30%	40%	15%
Xylolgemisch	50%	40%	15%

Aus diesem Konzentrat können durch Verdünnen mit Wasser Emulsionen jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden.

2.7. Stäubemittel

	a)	b)
Wirkstoff aus Tabelle I	5%	8%
Talkum	95%	–
Kaolin	–	92%

Man erhält anwendungsfertige Stäubemittel, indem der Wirkstoff mit dem Träger vermischt auf einer geeigneten Mühle vermahlen wird.

2.8. Granulat

Wirkstoff aus Tabelle I	10%
Na-Ligninsulfonat	2%
Carboxymethylcellulose	1%
Kaolin	87%

Der Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen vermischt, vermahlen und mit Wasser angefeuchtet. Dieses Gemisch wird extrudiert und anschließend im Luftstrom getrocknet.

2.9. Granulat

Wirkstoff aus Tabelle I	3%
Polyethylenglykol (MG 200)	3%
Kaolin	94%

(MG = Molekulargewicht)

Der fein gemahlene Wirkstoff wird in einem Mischer auf das mit Polyethylenglykol angefeuchtete Kaolin gleichmäßig aufgetragen. Auf diese Weise erhält man staubfreie Umhüllungs-Granulate.

2.10. Suspensions-Konzentrat

Wirkstoff aus Tabelle I	40%
Ethylenglykol	10%
Nonylphenolpolyethylenglykolether (15 Mol Ethylenoxid)	6%
Na-Ligninsulfonat	10%
Carboxymethylcellulose	1%
37%ige wäßrige Formaldehyd-Lösung	0,2%
Silikonöl in Form einer 75%igen wäßrigen Emulsion	0,8%
Wasser	32%

Der fein gemahlene Wirkstoff wird mit den Zusatzstoffen innig vermischt. Man erhält so ein Suspensions-Konzentrat, aus welchem durch Verdünnen mit Wasser Suspensionen jeder gewünschten Konzentration hergestellt werden können.

2.11. Pellets bzw. Boli

I Wirkstoff der Tabelle I	33,0 %
Methylcellulose	0,80%
Kieselsäure hochdispers	0,80%
Maisstärke	8,40%
II Milchzucker krist.	22,50%
Maisstärke	17,00%
mikrokrist. Cellulose	16,50%
Magnesiumstearat	1,00%

I Methylcellulose in Wasser einrühren und quellen lassen; Kieselsäure in die Quellung einrühren und homogen suspendieren. Wirkstoff und Maisstärke mischen. In diese Mischung die wäßrige Suspension einarbeiten und zu einem Teig kneten. Diese Masse durch ein Sieb 12 M granulieren und trocknen.

II Alle 4 Hilfsstoffe gut mischen.

III Phasen I und II mischen und zu Pellets oder Boli verpressen.

3. Biologische Beispiele

Die anthelmintische Wirksamkeit anhand folgender Versuche demonstriert:

3.1. Versuch an mit Nematoden wie *Haemonchus contortus* und *Trichostrongylus colubriformis* infizierten Schafen

Der Wirkstoff wird in Form einer Suspension mit einer Magensonde oder durch Pansen-Injektion Schafen verabreicht, die vorher mit Nematoden wie *Haemonchus contortus* und *Trichostrongylus colubriformis* künstlich infiziert wurden. Pro Versuch resp. pro Dosis werden 1 bis 3 Tiere verwendet. Jedes Schaf wird nur mit einer einzigen Dosis behandelt.

Eine erste Evaluierung erfolgt dadurch, daß die Anzahl der vor und nach der Behandlung im Kot der Schafe ausgeschiedenen Wurmeier verglichen wird.

Sieben bis zehn Tage nach der Behandlung werden die Schafe getötet und sezziert. Die Auswertung erfolgt durch Auszählung der nach der Behandlung im Darm zurückbleibenden Würmer. Gleichzeitig und gleichartig infizierte aber unbehandelte Schafe dienen als Kontrolle resp. Vergleich.

Als Suspension eingesetzte Wirkstoffe aus Tabelle I bewirken bei Schafen in einer Dosis, welche bei 50 mg/kg Körpergewicht oder tiefer liegt, eine Reduzierung des Nematodenbefalls um 90% oder mehr, verglichen mit unbehandelten, aber infizierten Vergleichsgruppen. Verbindungen der Formel I wie z.B. Nr. 1.1 ergeben selbst bei einer Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht eine Reduzierung des Nematodenbefalls um mehr als 90%.

3.2. Versuch an mit *Fasciola hepatica* infizierten Schafen

Der Wirkstoff wird in Form einer Suspension mit einer Magensonde oder durch Pansen-Injektion Schafen verabreicht, die vorher mit *Fasciola hepatica* künstlich infiziert wurden. Pro Versuch resp. pro Dosis werden 3 Tiere verwendet. Jedes Tier wird mit nur einer einzigen Dosis behandelt.

Die erste Evaluierung erfolgt dadurch, daß die Anzahl der vor und nach der Behandlung im Kot der Schafe ausgeschiedenen Wurmeier verglichen wird.

Drei bis vier Wochen nach der Behandlung werden die Schafe getötet und sezziert. Die Auswertung erfolgt durch das Auszählen der nach der Behandlung in den Gallengängen zurückgebliebenen Leberegel. Gleichzeitig und gleichartig infizierte aber unbehandelte Schafe dienen als Kontrolle resp. Vergleich. Der Unterschied der in den beiden Gruppen festgestellten Anzahl von Leberegeln ergibt den Wirkungsgrad des geprüften Wirkstoffs.

Suspensionen mit Wirkstoffen aus Tabelle I erbringen gute Resultate, d. h., eine Abnahme des Leberegelbefalls um mindestens 90% bei einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht oder tiefer.