



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0673/85
(22) Indleveringsdag: 13 feb 1985
(41) Alm. tilgængelig: 16 aug 1985
(44) Fremlagt: 16 nov 1992
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 15 feb 1984 DE 3405241

(51) Int.Cl.5 C 07 D 417/12
C 07 D 413/12
/(C 07 D 417/12,
C 07 D 251:00,
C 07 D 277:00)
(C 07 D 413/12,
C 07 D 251:00,
C 07 D 263:00)

(71) Ansøger: *BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; D-W-5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Axel *Haberkorn; DE, Heinrich *Koelling; DE, Toyohiko *Kume; JP, Shinpei *Kuyama; JP

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) 1-[4-(Benzothia- eller -oxazol-2-ylthio- eller -2-yloxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trioner, deres fremstilling og lægemidler indeholdende dem

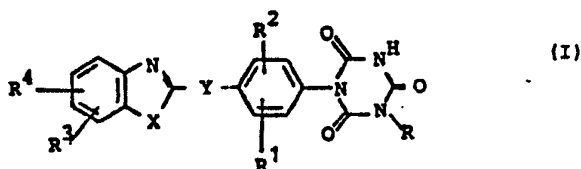
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3933814

(57) Sammendrag:

673-85

Hidtil ukendte 1-[4-(benzothia- eller -oxazol-2-ylthio- eller -2-yloxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trioner med formelen



i hvilken

R betyder lavere alkyl,

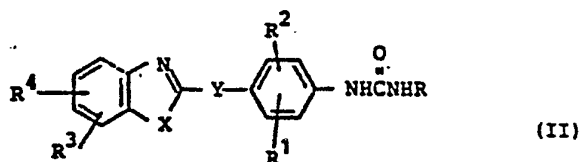
R¹ og R² er ens eller forskellige og betyder hydrogen, halogen, alkyl eller alkoxy,

R³ og R⁴ er ens eller forskellige og betyder hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, alkylthio, fluoralkyl,

fluoralkyloxy eller fluoralkylthio,

X og Y er ens eller forskellige og betyder svovl eller oxygen,

samt deres salte kan fremstilles ved, at et substitueret urinstof med formlen



omsættes med et carbonylisocyanat med formlen



hvor Z er halogen, alkoxy eller aryloxy, og i tilfælde af saltene at en forbindelse (I) omsættes med en base.

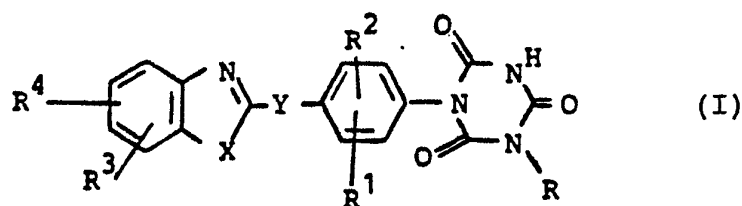
Forbindelserne (I) er virksomme mod coccidiose og kan anvendes i lægemidler til bekæmpelse af humane eller dyrepatogene coccidier eller til profylakse af coccidiose ved anvendelse i foder- og næringsmidler eller i drikkevand.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 1-[4-(benzothia- eller -oxazol-2-ylthio- eller -2-yloxy)-phenyl]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trioner, en fremgangsmåde til deres fremstilling og lægemidler indeholdende dem, især anticoccidiale midler til mennesker og forskellige dyrearter.

Det er allerede kendt, at α -(4-phenylthiophenyl)-1,2,4-triazin-3,5-dioner har en virkning til bekæmpelse af coccidiose. Virkningen er dog fremfor alt ved lavere anvendte koncentrationer ikke tilfredsstillende i alle tilfælde.

Fra US patentskrift nr. 3.933.814 er det endvidere kendt, at en række substituerede phenoxyphenyl-1,2,4-triazin-3,5-dioner har en coccidiostatisk virkning. Denne virkning er imidlertid ikke i alle tilfælde tilfredsstillende, navnlig ikke ved lavere anvendelseskoncentrationer. Det fremgår af de i det følgende anførte resultater af sammenligningsforsøg, at de hidtil ukendte forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse er uventet mere virksomme end de fra US skriftet kendte forbindelser og således kan anvendes i betydeligt lavere koncentrationer.

De hidtil ukendte 1-[4-(benzothia- eller -oxazol-2-ylthio- eller -2-yloxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trioner ifølge den foreliggende opfindelse er ejendommelig ved, at de har den almene formel



i hvilken

R betyder C₁₋₄-alkyl,

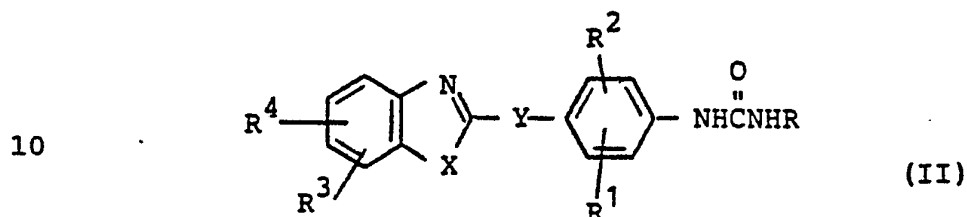
R¹ og R² er ens eller forskellige og betyder hydrogen, halogen eller C₁₋₄-alkyl,

R³ betyder halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio,

C₁₋₄-halogenalkyl, C₁₋₄-halogenalkoxy eller C₁₋₄-halogenalkylthio,

R^4 betyder hydrogen eller halogen, og
X og Y er ens eller forskellige og betyder O eller S, eller
er salte deraf.

Forbindelserne med formlen I og deres salte kan ifølge
5 opfindelsen fremstilles ved omsætning af et substitueret
urinstof med formlen



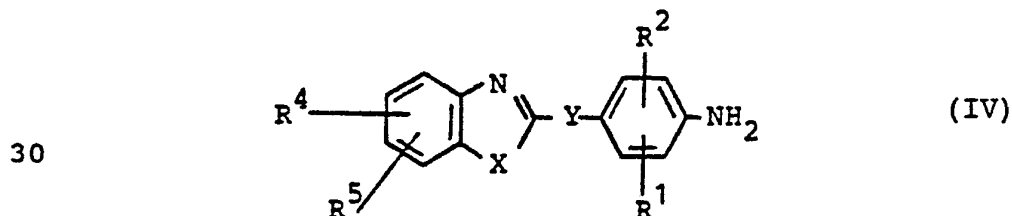
15 i hvilken R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X og Y har den ovenfor
angivne betydning, med et carbonylisocyanat med formlen



20 i hvilken Z betyder halogen, alkoxy eller aryloxy, og i
tilfælde af saltene at en forbindelse med formlen I omsættes
med en base.

De substituerede urinstoffer med formlen II er hidtil
ukendte forbindelser, som kan fremstilles

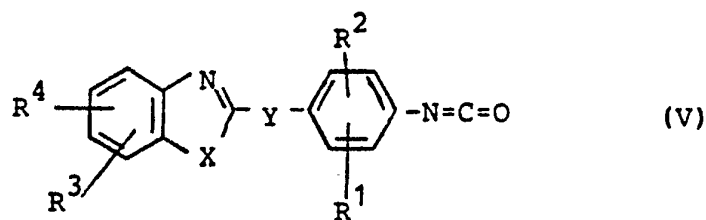
25 a) ved omsætning af et C_{1-4} -alkylisocyanat med en
amin med formlen



i hvilken R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X og Y har de ovenfor angivne
betydninger, eller

35 b) ved omsætning af en C_{1-4} -alkylamin med et isocyanat
med formlen

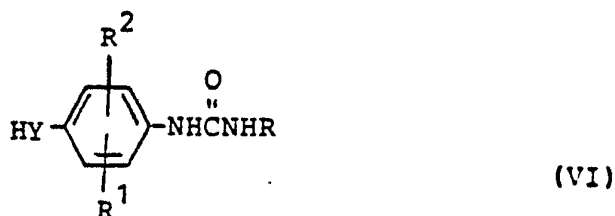
3



5

i hvilken R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, eller

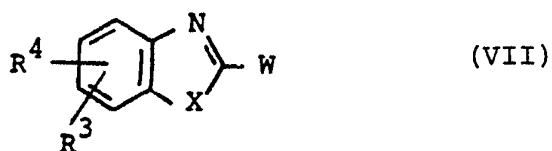
10 c) ved omsætning af et urinstof med formelen



15

i hvilken R, R^1 , R^2 og Y har de ovenfor angivne betydninger, med en forbindelse med formelen

20



25

i hvilken R^3 , R^4 og X har de ovenfor angivne betydninger, og W betyder chlor eller brom, i nærværelse af en egnet base.

30

Forbindelser med formlen IV er til dels kendte forbindelser (Chemical Abstracts CA 93-71689; 72-134130; 78-58423). Hidtil ukendte forbindelser med formlen IV kan fremstilles ifølge i og for sig kendte metoder (DE offentliggørelsesskrift nr. 2.225.071).

35

Forbindelser med formlen V er hidtil ukendte forbind-

delser. De kan fremstilles ved, at f.eks. forbindelser med formelen IV på i og for sig kendt måde omsættes med phosgen eller trichlormethoxycarbonylchlorid.

Forbindelser med formelen VI er kendte forbindelser eller kan fremstilles ifølge i og for sig kendte metoder (J. Med. Chem. 1977, 20(5), s. 705-708, Chemical Abstracts CA 96-6442; 91-193023; 87-78230).

Forbindelser med formelen VII er kendte forbindelser eller kan fremstilles ifølge i og for sig kendte metoder (J.O.C. 19, 758; EP offentliggørelsesskrift nr. 43.573).

Foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er sådanne med formelen I, i hvilken R, R³, R⁴, X og Y har den ovenfor angivne betydning, og R¹ og R² betyder hydrogen, chlor eller C₁₋₄-alkyl i 3'- og 5'-stilling.

Særligt foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er sådanne med formelen I, i hvilken

R betyder methyl, ethyl eller propyl,

R¹ og R² betyder hydrogen, chlor eller methyl i 3'- eller 5'-stilling,

R³ betyder fluor, chlor, brom, iod, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methylthio, trifluormethyl, trifluormethoxy eller trifluormethylmercapto,

R⁴ betyder hydrogen eller chlor, og

X og Y betyder O eller S.

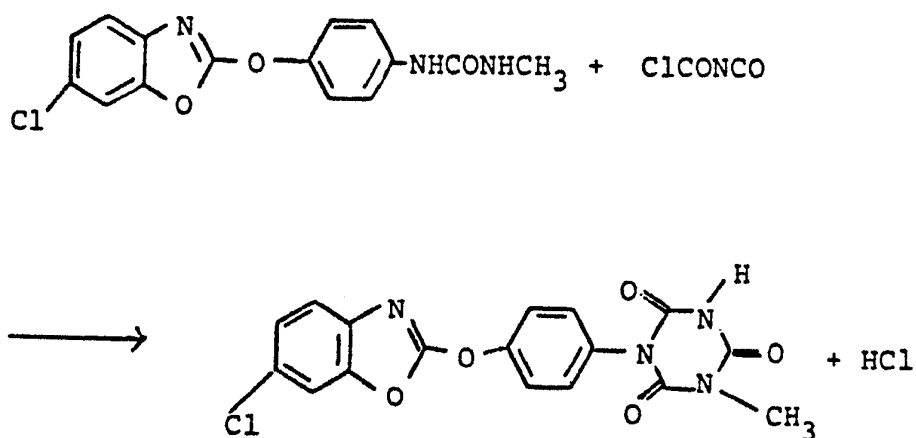
Forbindelserne med formelen I og deres salte kan med fordel anvendes til bekæmpelse af coccidiose hos mennesker og dyr, især fjerkræ og husdyr. Foruden forbindelsernes udmærkede virkning kan nævnes deres hurtige nedbrydning i organismen.

Omsætningen af forbindelserne med formelen II med et carbonylisocyanat med formelen III kan illustreres ved følgende formelskema:

0

5

10



15

Som forbindelser med formlen II skal der fortrinsvis nævnes sådanne, hvori

R betyder C₁₋₄-alkyl, især methyl, ethyl eller propyl,

R¹ og R² betyder hydrogen, chlor eller methyl, idet substituenterne især er i 5'- og 3'-stilling,

20

R³ betyder fluor, chlor, brom, iod, C₁₋₄-alkyl, især methyl, C₁₋₄-alkoxy, især methoxy eller ethoxy, C₁₋₄-halogenalkoxy, især trifluormethoxy,

25

C₁₋₄-halogenalkyl, især trifluormethyl, C₁₋₄-alkylmercapto, især methylmercapto, eller C₁₋₄-halogenalkylmercapto, især trifluormethylmercapto,

R⁴ betyder hydrogen eller halogen, især chlor,

X betyder oxygen eller svovl, og

Y betyder oxygen eller svovl.

30

Som carbonylisocyanat skal der fortrinsvis nævnes chlorcarbonylisocyanat.

Reaktionen gennemføres i indifferente organiske opløsningsmidler. Hertil hører carbonhydrider, især benzen, toluen og xylen, halogenerede carbonhydrider, f.eks. chlor-

35

benzen, dichlorbenzen, methylenchlorid og chloroform, og ethere, f.eks. tetrahydrofuran og dioxan.

Reaktionen gennemføres sædvanligvis ved normaltryk og ved en temperatur mellem 0 og 150°C, især ved 80-120°C.

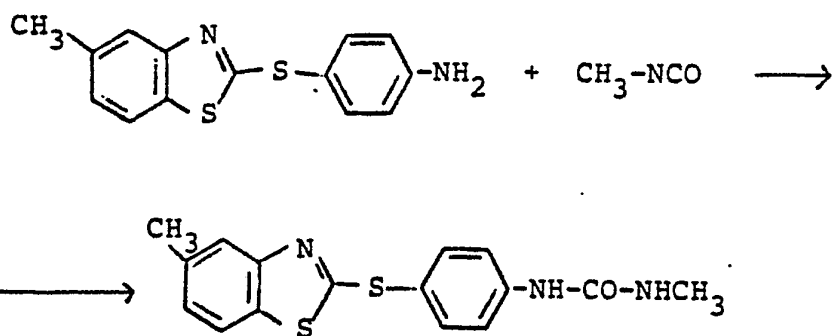
Forbindelserne anvendes i omtrentligt ækvimolære mængder. Det kan være en fordel at anvende carbonylisocyanatet i overskud.

Saltdannelsen sker ved, at forbindelserne med formel I omsættes med en uorganisk eller organisk base. Hertil anvendes der baser, som fører til salte, der i de ved coccidiosemidler sædvanlige koncentrationer er uskadelige for varmblodede organismer.

Som baser kan der f.eks. nævnes kaliumhydroxid, natriumhydroxid, ammoniak og methylamin.

Forbindelser med formel II er hidtil ukendte forbindelser.

Fremstillingen af disse ud fra forbindelser med formel IV og alkylisocyanater kan illustreres ved følgende formelskema:



Der anvendes fortrinsvis forbindelser med formel IV, i hvilken R¹, R², R³ og R⁴ har den ovenfor angivne foretrukne betydning.

Som alkylisocyanater kan der fortrinsvis nævnes methyl-, ethyl- og propylisocyanat.

0

Omsætningen sker i almindelighed i nærværelse af et indifferent fortyndingsmiddel. Som foretrukne fortyndingsmidler kan der nævnes de ved fremgangsmåden til fremstilling af forbindelserne med formlen I angivne.

5

Omsætningen sker ved temperaturer på 0-150°C, navnlig ved 20-80°C.

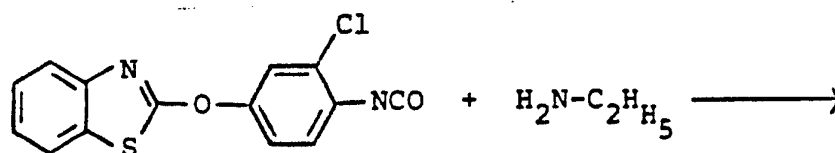
Der arbejdes fortrinsvis ved normaltryk.

10

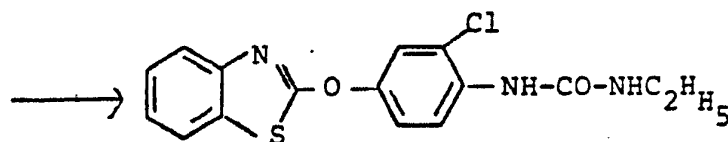
Forbindelserne anvendes i omtrentligt ækvimolære mængder. Det kan være en fordel at anvende isocyanatet i overskud.

Der kan også opnås forbindelser med formlen II ved, at forbindelser med formlen V omsættes med alkylaminer. Reaktionen kan illustreres ved følgende formelskema:

15



20



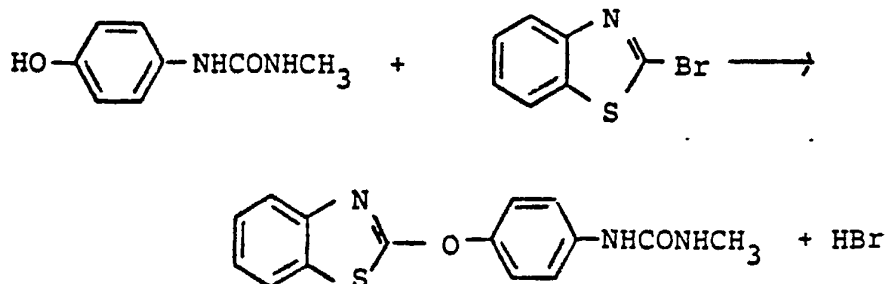
25

Foretrukne forbindelser med formlen V er sådanne, hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de betydninger, der er angivet ovenfor som foretrukne.

Omsætningen sker på i og for sig kendt måde, f.eks. i de ovenfor angivne fortyndingsmidler. Ligeledes kan reaktionsbetingelserne vælges som angivet ovenfor.

Der kan også opnås forbindelser med formlen II ved, at forbindelser med formlen VI omsættes med forbindelser med formlen VII. Reaktionen kan illustreres ved følgende formelskema:

35



10 Foretrukne forbindelser med formlen VI er sådanne, hvori R , R^1 , R^2 og Y har de ovenfor som foretrukne angivne betydninger.

15 Foretrukne forbindelser med formlen VII er sådanne, hvori R^3 og R^4 har de ovenfor som foretrukne angivne betydninger.

20 Omsætningen sker f.eks. i et af de ovenfor angivne fortyndingsmidler og i nærværelse af en base. Som sådanne kan der nævnes uorganiske og organiske baser, f.eks. KOH , NaOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, pyridin og triethylamin.

Forbindelserne med formlerne VI og VII samt basen sammenblandes i omtrentligt ækvimolære mængder. Et ringe overskud af den ene eller den anden komponent er uvæsentligt for udbyttet.

25 Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse og deres salte har en god aktivitet over for cocci-dier hos fjerkræ, f.eks. *Eimeria tenella* (blindtarms-coccidiose hos høns), *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. necatrix* og *E. praecox* (coccidiose i tyndtarmen hos høns).

30 Præparaterne kan desuden anvendes til profylakse og behandling af coccidiose-infektioner af andre arter af husfjerkræ. Derudover har de her omhandlede forbindelser en kraftig aktivitet ved coccidieinfektioner hos pattedyr. End videre kan forbindelserne ved behandlingen eller profylaksen af toxoplasmose anvendes både til behandlingen af

0

katte, som kan være ansvarlige for udskillelsen af de infektiøse stadier (oocyster), og til behandlingen af inficerede mennesker. De hidtil ukendte forbindelser ifølge opfindelsen kan også anvendes til behandling af profylakse af Sarcosystis-infektioner, både af den obligate mellemvært (f.eks. svin, okse og får) og af den definitive vært (f.eks. menneske, kat og hund).

Coccidieinfektioner kan føre til store tab blandt husdyrene og er et virkeligt problem ved opdræt af fjerkræ og pattedyr, f.eks. kvæg, får, kaniner og hunde. Virkningen af de kendte midler mod coccidiose er i de fleste tilfælde begrænset til nogle få arter af fjerkræ. Behandlingen og profylaksen af coccidiose hos pattedyr har hidtil været et stort uløst problem.

Lægemiddelpræparaterne ifølge opfindelsen indeholder en større eller mindre mængde, f.eks. 0,1% til 99,5%, fortrinsvis 0,5% til 90% af i det mindste én af de her omhandlede forbindelser med formlen I eller dennes salte i kombination med et farmaceutisk uskadeligt, ugiftigt indifferent strækkemiddel eller bærestof, idet bærestoffet indeholder et eller flere faste, halvfaste eller flydende fortyndings- eller strækkemidler, fyldstoffer og hjælpemidler til præparaterne, som er ugiftige, indifferente og farmaceutisk uskadelige. Disse lægemiddelpræparater foreligger fortrinsvis i form af doseringsenheder, dvs. fysisk særskilte enheder, som indeholder en forudbestemt mængde af medikamentet, der svarer til en brøkdel eller en mangedobling af den dosis, der ifølge beregning fremkalder den ønskede terapeutiske virkning. Doseringsenhederne kan indeholde én, to, tre, fire eller flere enkelte doser eller alternativt halvdelen, en trediedel eller en fjerdedel af en enkelt dosis. En enkelt dosis indeholder fortrinsvis en mængde, der er tilstrækkelig til at frembringe den ønskede terapeutiske virkning efter indgivelsen ved anvendelse én gang af en eller flere doseringsenheder ifølge en forudbestemt doseringsbehandlingsfor-

0

skrift, sædvanligvis af en hel, halv, en trediedel eller en fjerdedel af den én gang, to gange, tre gange eller fire gange om dagen indgivne daglige dosis. Der kan ligeledes foreligge andre terapeutiske midler.

5

Den orale indgivelse kan ske ved anvendelse af faste og flydende doseringsenhedsformer, f.eks. pulvere, tabletter, dragées, kapsler, granulater, suspensioner og opløsninger.

10

Pulvere fremstilles ved formaling af forbindelserne til en egnet fin størrelse og blanding med en på lignende måde formålet farmaceutisk bærer såsom et spiseligt carbonhydrat, f.eks. stivelse, lactose, saccharose, glucose eller mannitol. Der kan ligeledes anvendes sødemidler, aromatiseringsmidler, konserveringsmidler, dispergerings- og farvemidler.

15

Der fremstilles kapsler ved at fremstille en pulverblanding som beskrevet ovenfor og fylde denne i formede gelatinehylstre. Glidemidler og smøremidler, f.eks. kolloidalt siliciumdioxid, talkum, magnesiumstearat, calciumstearat eller fast polyethylenglycol, kan sættes til pulverblandingen inden fyldningsprocessen. Der kan ligeledes tilsættes et sprængmiddel eller et opløseliggørende middel, f.eks. agar-agar, calciumcarbonat eller natriumcarbonat, for at forbedre tilgængeligheden af medikamentet, når kapslen indtages.

25

Tabletter formuleres eksempelvis ved fremstilling af en pulverblanding, granulering eller perledannelse, tilsætning af et glidemiddel og sprængmiddel og presning til tabletter. En pulverblanding fremstilles ved blanding af den på passende måde findelte forbindelse med et fortyndings- eller strækkemiddel eller en base på den ovenfor beskrevne måde og, om ønsket, med et bindemiddel såsom carboxymethylcellulose, et alginat, gelatine eller polyvinylpyrrolidon, et opløsningsforhalingsmiddel, f.eks. paraffin, et resorptionsfremmende middel, f.eks. et kvaternært salt, og/eller et absorptionsmiddel, f.eks. bentonit, kao-

35

0

lin eller dicalciumphosphat. Pulverblandingen kan granuleres ved fugtning med et bindemiddel såsom sirup, stivelsespasta, slim af gummi arabicum eller opløsninger af cellulosematerialer eller polymere materialer, og pressing gennem en sigte. Som alternativ til granuleringen kan pulverblandingen ledes gennem tabletteringsmaskinen, og de herved fremkomne ufuldstændigt formede perler kan sønderdeles til granulat. For at hindre, at granulatet klæber til tabletdannelsedyserne, kan dette smøres ved tilsætning af stearinsyre, et stearatsalt, talkum eller mineralolie. Den smurte blanding presses derefter til tabletter. Medikamenterne kan også kombineres med strømedygtige indifferente bærere og presses direkte til tabletter, uden at de løber igennem granulerings- eller perledannelsestrinnene. Der kan anvendes et klart eller uigennemsigtigt beskyttelsesovertræk bestående af et tættnende overtræk af schellak, et overtræk af sukker eller polymert materiale og et polerende voksovertræk. Til disse overtræk kan der sættes farvestoffer til adskillelse af forskellige doseringsenheder.

Orale væsker, f.eks. opløsninger, sirupper og eliksirer, kan i doseringsenhedsform fremstilles således, at en given mængde indeholder en forudbestemt mængde af forbindelsen. Sirupper kan fremstilles ved opløsning af forbindelsen i en vandig saccharoseopløsning, der på passende måde er gjort velmagende, medens eliksirer fremstilles ved anvendelse af en ugiftig alkoholisk bærer. Suspensioner kan fremstilles ved dispergering af forbindelsen i en ugiftig bærer. Ligeledes kan der f.eks. tilsættes opløseliggørende midler og emulgatorer, f.eks. ethoxyle-rede isostearylalkoholer og polyoxyethylensorbitolestere, konserveringsmidler og smagsgivende tilsætningsstoffer, f.eks. pebermynteolie eller saccharin.

Eventuelt kan doseringsenhedspræparater til den orale anvendelse fremstilles i form af mikrokapsler. Præparatet kan også fremstilles således, at frigørelsen for-

35

0

længes eller holdes i gang, f.eks. ved omhylning eller indlejring af det findelte materiale i polymerisater, voks eller lignende.

5

Den parenterale indgivelse kan ske under anvendelse af flydende doseringsenhedsformer, f.eks. sterile opløsninger og suspensioner, som er bestemt til den subkutane, intramuskulære eller intravenøse injektion. Disse præparater fremstilles ved suspendering eller opløsning af en bestemt mængde af forbindelsen i en til injektionen

10 egnet ugiftig flydende bærer, f.eks. et vandigt eller olieagtigt medium, og sterilisation af suspensionen eller opløsningen. Som alternativ fyldes en bestemt mængde af forbindelsen i en ampul, og ampullen og dennes indhold steriliseres og smeltes til. En tilhørende ampul eller en til-

15 hørende bærer kan anvendes til blandingen inden indgivelsen. Der kan tilsættes ugiftige salte og saltopløsninger for at gøre injektionsopløsningen isotonisk. Ligeledes kan der tilsættes stabilisatorer, konserveringsmidler og emulgatorer.

20

Den rektale indgivelse kan være virksom under anvendelse af suppositorier, hvori forbindelsen er blandet med laveresmeltende, vandopløselige eller uopløselige faste stoffer, f.eks. polyethylenglycol eller cacaosmør, højere estere, f.eks. myristylpalmitat, eller blandinger

25 deraf.

30

Den topiske anvendelse kan ske under anvendelse af faste doseringsenhedsformer, f.eks. pulvere, eller flydende eller halvflydende doseringsenhedsformer, f.eks. opløsninger, suspensioner, salver, pastaer, cremer og geler. Pulverne formuleres under anvendelse af bærere, f.eks. talkum, bentonit, kiselsyre og polyamidpulver. Til de flydende og halvflydende præparater kan der, udover de ovenfor beskrevne, tilsættes bærere, f.eks. polyethylenglycol, plante- og mineralolier og alkoholer,

35 f.eks. isopropanol. Der kan eventuelt anvendes andre hjælpestoffer, f.eks. emulgatorer, konserveringsmidler,

0

farvende midler og duftstoffer. Præparaterne kan også indgives som aerosoler, idet der kan anvendes de gængse drivmidler, f.eks. chlorfluorcarbonhydriderne.

Den foretrukne daglige dosis ligger fra 25 mg
5 til 25 g af det aktive indholdsstof.

Omend den orale, parenterale (dvs. intramuskulære, intraperitoneale og intravenøse), rektale og topiske anvendelse hører til indgivelsesmetoderne, er den orale indgivelse særligt foretrukken.

10 Den foreliggende opfindelse angår endvidere foder- og næringsmidler, som indeholder 5 til 5000 dpm, fortrinsvis 50 til 250 dpm af en forbindelse ifølge opfindelsen i kombination med et egnet spiseligt materiale, f.eks. med det i den følgende formulering beskrevne hønsefodermiddel:

15

52,000% malet foderkorn
17,995% malede sojabønner
5,000% majs gluten-fodermiddel
5,000% fuldhvedemel
20 3,000% fiskemel
3,000% tapiocamel
3,000% mel fra den grønne lucerne
2,000% malede hvedekim
2,000% sojaolie
25 1,600% fiskebenmel
1,500% vallepulver
1,400% calciumcarbonat til foder- og
levnedsmidler
1,000% calciumphosphat til foder- og
30 levnedsmidler
1,000% melasse
0,500% ølgær
0,005% 1-[4-(6-chlorbenzothiazol-2-ylthio)-phenyl]-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion

35

100,000%

0

Et sådant foder- og næringsmiddel kan anvendes både til helbredelsesformål og til profylaktiske formål.

Den foreliggende opfindelse angår endvidere et koncentrat eller en forblanding, som indeholder
5 1-30 vægt-%, fortrinsvis 10-20 vægt-% af en forbindelse ifølge opfindelsen i blanding med en spiselig organisk eller uorganisk bærer, f.eks. majsmel eller majs- og sojabønne- eller mineralsalte, som fortrinsvis indeholder en mindre mængde af en spiselig støvforebyggelses-
10 olie, f.eks. majsolie eller sojabønneolie. Den herved fremkomne forblanding kan derefter sættes til det fuldstændige fjerkræ-fodermiddel, inden den anvendes som foder til dyrene.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan også blandes med drikkevandet til dyrene til massebehandling eller
15 -profylakse af coccidiose.

Fodermidlet kan anvendes både til helbredelsesformål og til profylaktiske formål.

Til terapeutisk behandling og profylakse af coccidiose hos fjerkræ, især på høns, ænder, gæs og kalkunhøns, blandes 25-100 dpm, fortrinsvis 50-100 dpm af en forbindelse ifølge opfindelsen med et egnet spiseligt materiale, f.eks.
20 et nærende fodermiddel. Disse mængder kan eventuelt forøges, især når forbindelserne tåles godt af modtageren.

Ved behandlingen af individuelle dyr, f.eks. ved behandling af coccidiose hos pattedyr eller af toxoplasmose, indgives der dagligt fortrinsvis mængder fra 5 til
25 250 mg/kg legemsvægt for at opnå de ønskede virksomme resultater. Alligevel kan det periodevis være nødvendigt at afvige fra de nævnte mængder, navnlig afhængigt af forsøgsdyrets legemsvægt eller af arten af indgivelsesmetoden, men også på grund af dyrearten og dens individuelle reaktion på medikamentet eller arten af formuleringen og tidspunktet eller intervallet, på hvilket det
30 indgives. Således kan det i visse tilfælde være tilstrækkeligt at nøjes med mindre end den ovennævnte minde-

0

mængde, medens i andre tilfælde den nævnte øvre grænse må overskrides. Ved indgivelsen af større mængder kan det være hensigtsmæssigt at inddele disse i flere enkelte indgivelser i løbet af dagen.

5

Den coccidiostatiske aktivitet af forbindelser, som er repræsentative for forbindelserne ifølge opfindelsen, illustreres i tabel I, hvori en *Eimeria tenella* (blindtarms-coccidiose/høns), *Eimeria acervulina* og *Eimeria maxima* (coccidiose i tyndtarmen hos høns) er nævnt som eksempler på aktiviteten ved coccidiose hos fjerkræ, medens *Eimeria falciformis* (coccidiose/mus) er angivet som *coccidium* hos pattedyr.

10

Når f.eks. 9 til 11 dage gamle kyllinger inficeres med 4000 sporulerede oocyster af stærkt virulente stammer af *E. acervulina*, *E. maxima* og *E. tenella*, sygdomsfremkalderne af den intestinale coccidiose, udskiller de ubehandlede sammenligningsdyr daglig 300.000 til 500.000 oocyster pr. gram ekskrementer fra den femte til den niende dag efter infektionen. Under sygdomsforløbet er vægtforøgelsen formindsket væsentligt, og der fremkommer hovedsagelig i tarmene alvorlige, makroskopisk påviselige patologiske forandringer, som kan føre til alvorlige hæmoragiske diarréer, og kyllingerne kan dø. Ved undersøgelse af virkningen mod *E. acervulina*, *E. maxima* og *E. tenella* indgives forbindelserne ifølge opfindelsen fra 3 dage før infektionen til 8 dage efter infektionen (slutningen af forsøget).

20

25

Antallet af oocyster bestemmes ved hjælp af McMaster-kammeret (se Engelbrecht et al., "Parasitologische Arbeitsmethoden in Medizin und Veterinärmedizin", s. 172, Akademie-Verlag Berlin (1965)).

30

Behandlingen af infektionen med *Eimeria falciformis* hos mus, der er nævnt som eksempel på coccidiose hos pattedyr, finder sted den første, anden, tredje, sjette, syvende og ottende dag efter infektionen. Infektionen sker med 10.000 sporulerede oocyster pr. mus (vægt 15 g). Ved de ubehandlede sammenligningsdyr sker der massiv udskillelse

35

0

af oocyster, blodholdig diaré og en dødelighed på 30% af dyrene, som skyldes infektionen, fra den syvende dag efter infektionen.

5

De doser, der anses for at være virksomme, er dem, der fuldstændigt eller i høj grad forebygger udskillelsen af oocyster og/eller kliniske symptomer på coccidiose, herunder mortaliteten.

10

De laveste virksomme doseringer, der er fundet under forsøgsbetingelserne, er lavere end de doseringer af de anticoccidiale medikamenter, der sædvanligvis anvendes til forebyggelse af coccidiose på fjerkræ. Endvidere er forbindelserne ifølge opfindelsen - foruden at de forholder sig gunstige med hensyn til rester i kadaverne - særdeles virksomme over for coccidiose hos pattedyr (tab. I).

15

Den vidt udbredte resistens af coccidiose over for yderligere anvendte anticoccidiale midler kræver mere virksomme forbindelser, der af afledt af nye klasser af kemiske forbindelser. Også ud fra dette standpunkt er forbindelserne ifølge opfindelsen på værdifuld måde særdeles betydningsfulde for medikamenternes mangfoldighed.

20

Tabel I

Sammenligning af de virksomme mindstedoseringer af forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse med to sædvanligvis i praksis anvendte anticoccidiale midler

25

Eks. nr.	E.acervulina dpm	E.maxima dpm	E.tenella dpm	E.falciformis mg/kg
30				
2	25	25	25	1
9	250	250	250	0,5
11	250	250	250	100
14	25	25	25	2,5
35				
16	5	5	10	5
24	100	100	100	25

0

Tabel I (fortsat)

Eks. nr.	E. avervulina dpm	E. maxima dpm	E. tenella dpm	E. falciformis mg/kg
5				
26	10	10	10	10
43	50	50	50	5
45	10	10	10	10
10				
A	125	125	125	500
M	50	50	75	250

A = 1-[(4-amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)methyl]-2-picoliniumchloridhydrochlorid (kendt)

15

M = 2-(5-ethyltetrahydro-5-(tetrahydro-3-methyl-5-(tetrahydro-6-hydroxy-6-(hydroxyethyl)-3,5-dimethylpyran-2-yl)-2-furyl)-2-furyl)-9-hydroxy- β -methoxy- $\alpha,\gamma,2,8$ -tetramethyl-1,6-dioxaspiro-(4,5)-decan-7-smørsyre (kendt).

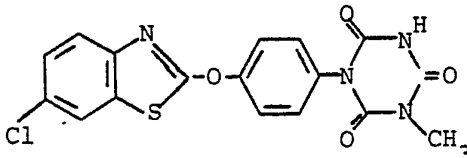
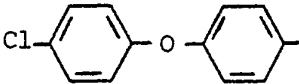
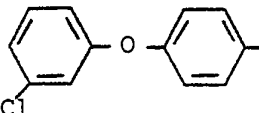
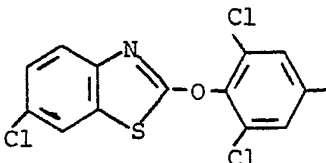
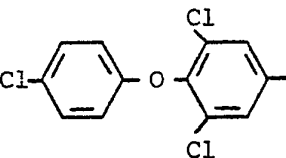
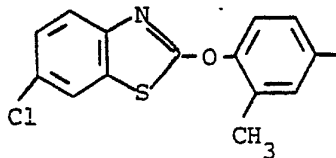
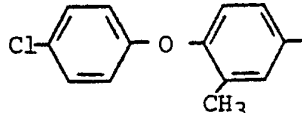
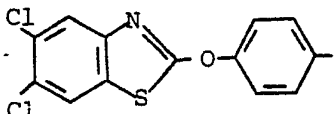
20

Det fremgår ydermere af de i den følgende tabel II angivne resultater af sammenligningsforsøg med forbindelser ifølge opfindelsen og forbindelser kendt fra US patentskrift nr. 3.933.814, at forbindelserne ifølge opfindelsen er overraskende mere virksomme end de kendte sammenligningsforbindelser. Forsøgene er udført på samme måde som angivet i det foregående.

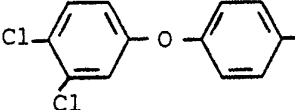
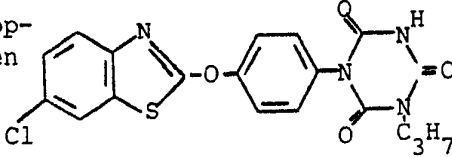
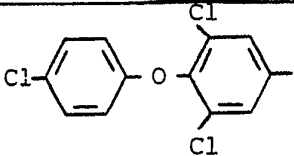
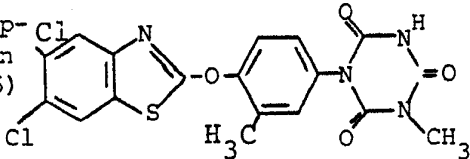
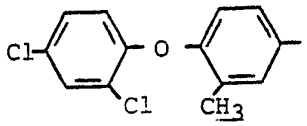
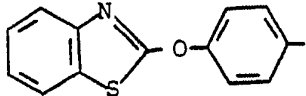
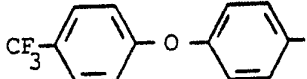
30

35

TABEL II

Forbindelse	Konstitutionsformel	E.acer., max., tenella									Minimal effektiv dosis i dpm
		dpm i foder									
		250	100	50	25	10	5	2,5	1	0,5	
Ifølge op- findelsen (eks. 2)		2	2	2	0						25
Kendt fra US-PS 3.933.814	 "	2	1	0							100
Kendt fra US-PS 3.933.814	 "	0									>250
Ifølge op- findelsen (eks. 26)	 "	2	2	2	2	1	0				10
Kendt fra US-PS 3.933.814	 "	1	0								250
Ifølge op- findelsen (eks. 25)	 "	2	2	2	2	1	0				10
Kendt fra US-PS 3.933.814	 "	0									>100
Ifølge op- findelsen (eks. 18)	 "	2	2	2	1	1	0				10

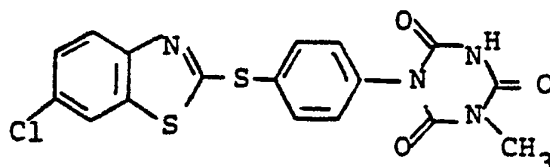
TABEL II (fortsat)

Kendt fra US-PS 3.933.814	Konstitutionsformel	E.acer.,max.,tenella								Minimal effektiv dosis i dpm
		dpm i foder								
		250	100	50	25	10	5	2,5	1	0,5
Kendt fra US-PS 3.933.814		"	0							>100
Ifølge op- findelsen		2 1 0 0 2 2 0 0 2 2 1 0								50
Kendt fra US-PS 3.933.814		"	0							>250
Ifølge op- findelsen (eks. 45)		2 2 2 2 2 1 0 2 2 2 2 2 0 0 2 2 2 2 2 1 0								5
Kendt fra US-PS 3.933.814		"	0							>100
Ifølge op- findelsen (eks.		"	1 1 0 1 1 0 1 1 1 0							50
Kendt fra US-PS 3.933.814		"	2 2 0							>100

2 = fuldstændig virkning
1 = svag virkning
0 = ingen virkning

Fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen er illustreret nærmere i de følgende eksempler:

Fremstillingseksempel 1

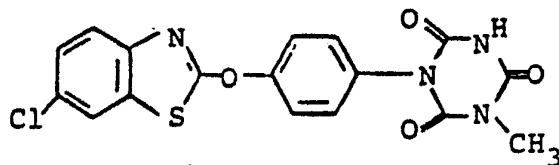


Til en opløsning af 2,0 g 4-(6-chlorbenzothiazol-2-ylthio)-anilin i 20 ml pyridin sættes der under omrøring 0,41 g methyilisocyanat. Blandingen omrøres i 12 timer ved stuetemperatur og inddampes til tørhed. Remanensen opløses i et minimalt rumfang kogende ethanol og afkøles i køleskab. Det fremkomne faste stof samles ved filtrering og tørres, hvorved der fås 1,5 g N-[4-(6-chlorbenzothiazol-2-ylthio)phenyl]-N'-methylurinstof, som smelter ved 289-291°C. Dette urinstof (1,4 g) opløses i 50 ml 1,4-dioxan, og der tilsættes 0,47 g chlorcarbonylisocyanat. Blandingen opvarmes til kogning i 5 timer og inddampes til tørhed. Den faste remanens opløses i et minimalt rumfang kogende ethanol og afkøles i køleskab. Det fremkomne faste stof samles ved filtrering og tørres, hvorved der fås 1,3 g 1-[4-(6-chlorbenzothiazol-2-ylthio)phenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion, som smelter ved 232-233°C.

0

Fremstillingseksempel 2

5

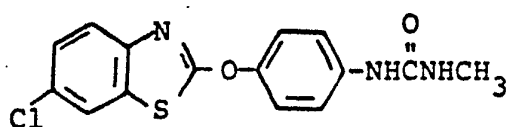


10 Til en suspension af 2,4 g N-[4-(6-chlorbenzo-
thiazol-2-yloxy)phenyl]-N'-methylurinstof i 50 ml 1,4-
-dioxan sættes der 0,8 g chlorcarbonylisocyanat, og blan-
dingen opvarmes til kogning i 5 timer. Blandingen inddam-
pes under formindsket tryk, og remanensen opløses i et
minimalt rumfang kogende 1,4-dioxan. Efter tilsætning af
15 50 ml ethanol afkøles den klare opløsning i køleskab.
Det fremkomne faste stof samles ved filtrering, vaskes
med kold ethanol og tørres, hvorved der fås 2,1 g
1-[4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)phenyl]-3-methyl-1,3,5-
-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion, som smelter ved 270-271°C.

20

Fremstilling af N-[4-(6-chlorbenzothiazol-2-yloxy)-phe-
nyl]-N'-methylurinstof:

25



30 Til en opløsning af 10,9 g 4-aminophenol i 50 ml
N,N-dimethylformamid sættes der ved 10°C til 20°C dråbe-
vis en opløsning af 6 g methylisocyanat i 10 ml acetoni-
tril. Blandingen omrøres i 12 timer ved 25°C til 35°C og
inddampes under formindsket tryk. Til den fremkomne sirup
sættes der 100 ml vand, og blandingen omrøres i 30 minut-
35 ter. Under omrøringen bliver blandingen tyk. Det faste
stof samles ved filtrering, vaskes med koldt vand og om-

0 krystalliseres fra vandig alkohol, hvorefter der fås
8,6 g N-(4-hydroxyphenyl)-N'-methylurinstof, hvis smelte-
punkt ligger på 169-171°C.

5 Til en opløsning af 3,23 g af det ovennævnte urin-
stof i 60 ml N,N-dimethylformamid sættes der 2,7 g vand-
frit kaliumcarbonat i én portion. En opløsning af 4,7 g
2-brom-6-chlorbenzothiazol i 20 ml N,N-dimethylformamid
sættes dråbevis til den ovennævnte suspension ved 30°C
10 til 40°C. Blandingen omrøres 1 time ved 50°C, 1 time ved
80°C og 4 timer ved 120-130°C og afkøles derefter. Reak-
tionsblandingen behandles med 260 ml vand. Det fremkomne
faste stof samles ved filtrering, vaskes med vand og omkry-
stalliseres fra ethanol, hvorefter der fås 4,9 g
N-[4-(6-chlorbenzothiazol-2-xyloxy)phenyl]-N'-methylurin-
15 stof, hvis smeltepunkt ligger på 225-228°C.

De følgende forbindelser med formlen I fremstil-
les efter den samme arbejdsmetode som den, der er angivet
i fremstillingseksempel 1.

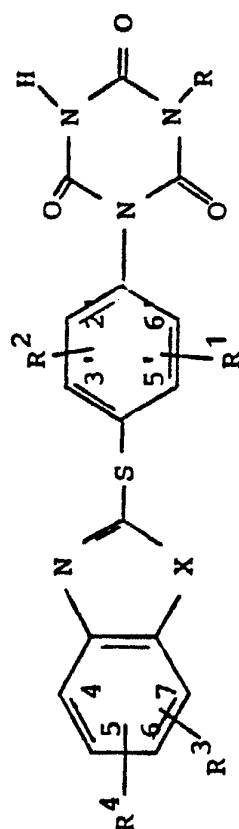
20

25

30

35

Tabel III



Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Smp. °C
3	CH ₃ CH ₂ -	H	H	H	H	S	218
4	CH ₃	H	H	6-CH ₃	H	S	200-202
5	CH ₃	H	H	6-CH ₃ O-	H	S	225-226
6	CH ₃	H	H	6-CH ₃ CH ₂ O	H	S	183-184
7	CH ₃	H	H	6-CF ₃	H	S	207-215
8	CH ₃	H	H	5-Cl	H	S	263-265
9	CH ₃	H	H	5-Cl	H	S	205-215
10	CH ₃ CH ₂	H	H	5-Cl	H	S	227-228
11	CH ₃ CH ₂	H	H	5-Cl	H	O	218-221
12	CH ₃	H	H	6-F	H	O	262-263
13	CH ₃ CH ₂	H	H	6-Cl	H	S	195-205
14	CH ₃	3'-CH ₃	H	6-Cl	H	S	271-273
15	CH ₃	3'-Cl	H	6-Cl	H	S	271-273

Tabel III (fortsat)

Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Smp. °C
16	CH ₃	H	H	6-Br	H	S	231-232
17	CH ₃	H	H	6-I	H	S	228-232
18	CH ₃	H	H	5-Cl	6-Cl	S	215-226
19	CH ₃	H	H	4-Cl	6-Cl	S	218-283
20	CH ₃	H	H	4-CH ₃	6-Cl	S	300-301
28	CH ₃	H	H	6-OCF ₃	H	S	
29	CH ₃	H	H	6-SCF ₃	H	S	

0

De følgende forbindelser med formlen I fremstilles efter den samme arbejdsmetode som den, der er angivet i fremstillingseksempel 2.

5

10

15

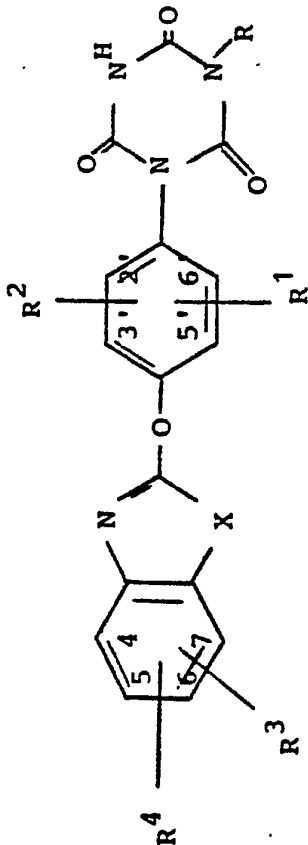
20

25

30

35

Tabel IV



Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Smp. °C
21	CH ₃	H	H	H	H	S	256
22	CH ₃	3'-CH ₃	H	H	H	S	289-296
23	CH ₃ CH ₂	H	H	6-Cl	H	S	276-278
24	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	6-Cl	H	S	227-232
25	CH ₃	3'-CH ₃	H	6-Cl	H	S	297-298
26	CH ₃	3'-Cl	5'-Cl	6-Cl	H	S	280-282
27	CH ₃	H	H	6-Br	H	S	279-281
30	CH ₃	H	H	6-OC ₂ H ₅	H	S	227-229
31	CH ₃	3'-CH ₃	H	6-CF ₃	H	S	315-316
32	CH ₃	3'-Cl	5'-Cl	4-Cl	H	S	228-230
33	CH ₃	H	H	5-Cl	H	S	280-282
34	CH ₃	3'-CH ₃	H	5-Cl	H	S	
35	CH ₃	3'-Cl	4'-Cl	5-Cl	H	S	216-219
36	CH ₃	H	H	6-F	H	S	276-277
37	C ₂ H ₅	3'-Cl	5'-Cl	6-Cl	H	S	244-246

Tabel IV (fortsat)

Nr.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Smp. °C
38	CH ₃	H	H	6-Cl	H	O	
39	CH ₃	3'-CH ₃	H	6-Cl	H	O	
40	CH ₃	3'-Cl	5'-Cl	6-Cl	H	O	
41	CH ₃	3'-CH ₃	H	6-Br	H	S	299-302
42	CH ₃	3'-Cl	5'-Cl	6-Br	H	S	288-293
43	CH ₃	H	H	6-J	H	S	274-283
44	CH ₃	H	H	5-Cl	6-Cl	S	275-277
45	CH ₃	3'-CH ₃	H	5-Cl	6-Cl	S	265-267
46	CH ₃	3'-CH ₃	5'-CH ₃	5-Cl	6-Cl	S	308-310
47	CH ₃	H	H	5-Cl	6-Cl	O	
48	CH ₃	3'-CH ₃	H	5-Cl	6-Cl	O	
49	CH ₃	3'-CH ₃	5'-CH ₃	5-Cl	6-Cl	O	
50	CH ₃	H	H	6-OCF ₃	H	S	
51	CH ₃	3'-CH ₃	H	6-OCF ₃	H	S	
52	CH ₃	3'-Cl	5'-Cl	6-OCF ₃	H	S	
53	CH ₃	H	H	6-SCF ₃	H	S	
54	CH ₃	3'-CH ₃	H	6-SCF ₃	H	S	
55	CH ₃	3'-Cl	5'-Cl	6-SCF ₃	H	S	
56	CH ₃	H	H	7-Cl	H	S	259-261
57	CH ₃	3'-Cl	5'-Cl	7-Cl	H	S	287-290

0

De følgende forbindelser med formlen II fremstilles efter den samme arbejdsmetode som angivet i fremstillingseksempel 2 til fremstilling af N-[4-(6-chlor-benzthiazol-2-yloxy)-phenyl]-N'-methylurinstoffet.

5

10

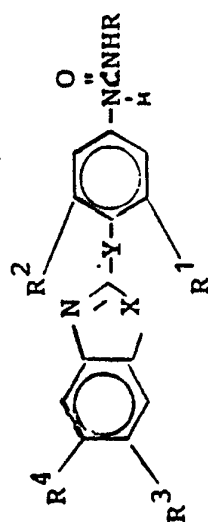
15

20

25

30

35

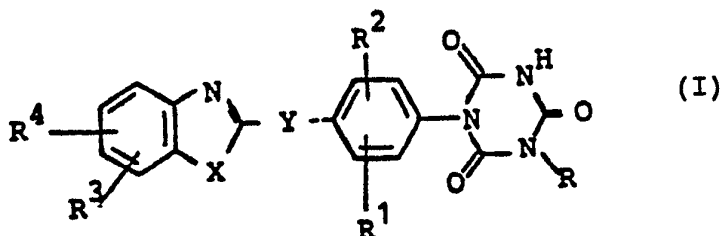


R ⁴	R ³	X	Y	R ²	R ¹	R	Schmeltpunkt
H	CF ₃	S	S	H	H	CH ₃	210-220
H	CF ₃	S	S	H	H	CH ₃	224-229
Cl	Cl	S	S	H	CH ₃	CH ₃	197-210
H	Cl	O	S	H	CH ₃	CH ₃	243-244
H	Cl	S	O	H	H	CH ₃	225-258
H	Cl	S	O	H	H	C ₂ H ₅	215-217
H	Cl	S	O	Cl	Cl	CH ₃	240-242
H	Cl	S	O	Cl	Cl	C ₂ H ₅	208-211
H	Br	S	O	H	CH ₃	CH ₃	224-228
H	I	S	O	H	H	CH ₃	246-250
H	C ₂ H ₅	S	O	H	H	CH ₃	217-223
Cl	H	S	O	H	H	CH ₃	199-203
Cl	H	S	O	Cl	Cl	CH ₃	253-257
Cl	Cl	S	O	H	H	CH ₃	237-239
Cl	Cl	S	O	H	CH ₃	CH ₃	238-241
Cl	Cl	S	O	Cl	Cl	CH ₃	194-195

R ⁴	R ³	X	Y	R ²	R ¹	R	Smeltepunkt
H	Cl	O	O	H	H	CH ₃	229-234
H	Cl	O	O	H	CH ₃	CH ₃	224-225
H	CF ₃	S	O	H	CH ₃	CH ₃	215-217
H	CF ₃	S	O	H	H	CH ₃	217-218
H	CF ₃ S	S	O	H	CH ₃	CH ₃	209-211
H	CF ₃ O	S	O	H	H	CH ₃	219-221
H	CF ₃ O	S	O	H	CH ₃	CH ₃	192-193
H	CF ₃ O	S	O	Cl	Cl	CH ₃	215-220

P A T E N T K R A V.

1. 1-[4-(Benzothia- eller -oxazol-2-ylthio- eller -2-yloxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trioner, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel



i hvilken

R betyder C₁₋₄-alkyl,

R¹ og R² er ens eller forskellige og betyder hydrogen, halogen eller C₁₋₄-alkyl,

15 R³ betyder halogen, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₄-alkylthio, C₁₋₄-halogenalkyl, C₁₋₄-halogenalkoxy eller C₁₋₄-halogenalkylthio,

R⁴ betyder hydrogen eller halogen, og

20 X og Y er ens eller forskellige og betyder O eller S, eller er salte deraf.

2. Forbindelser med formlen I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R, R³, R⁴, X og Y har den i krav 1 angivne betydning, og at R¹ og R² betyder hydrogen, chlor eller C₁₋₄-alkyl i 3'- og 5'-stilling.

25 3. Forbindelser med formlen I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at

R betyder methyl, ethyl eller propyl,

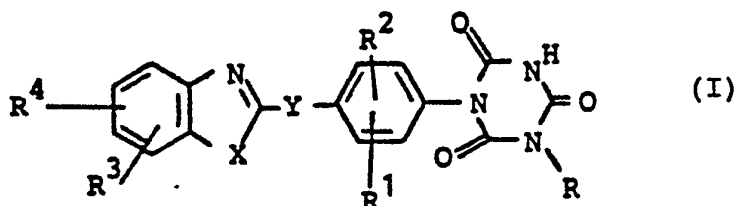
R¹ og R² betyder hydrogen, chlor eller methyl i 3'- eller 5'-stilling,

30 R³ betyder fluor, chlor, brom, iod, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methylthio, trifluormethyl, trifluormethoxy eller trifluormethylmercapto,

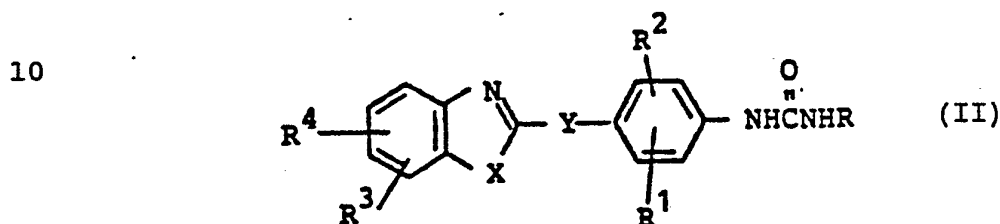
R⁴ betyder hydrogen eller chlor, og

X og Y betyder O eller S.

35 4. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I ifølge krav 1



k e n d e t e g n e t ved, at et substitueret urinstof med formelen



15 i hvilken R, R¹, R², R³, R⁴, X og Y har de i krav 1 angivne betydninger, omsættes med et carbonylisocyanat med formelen



20 i hvilken Z betyder halogen, alkoxy eller aryloxy, og i tilfælde af saltene af en forbindelse med formelen I omsættes med en base.

5. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder mindst én 1-[4-(benzothia- eller -oxazol-2-ylthio- eller -2-yloxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion med formelen (I) ifølge krav 1.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af et lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at en 1-[4-(benzothia- eller -oxazol-2-ylthio- eller -2-yloxy)phenyl]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion med formelen (I) ifølge krav 1 blandes med strækkemidler og/eller overfladeaktive midler.

7. Dyreernæring og i dyreopdræt anvendt drikkevand indeholdende forbindelser med den almene formel (I) ifølge krav 1.

8. Forblandinger til dyreernæring og/eller i dyreopdræt anvendt drikkevand indeholdende forbindelser med den almene formel (I) ifølge krav 1.