



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C07D 251/26

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

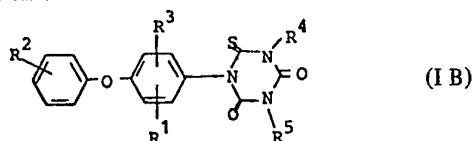
11

630 079

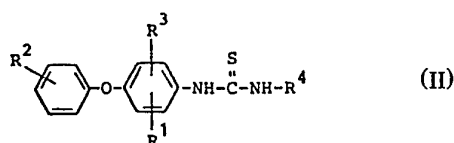
21 Gesuchsnummer:	12983/77	73 Inhaber:	Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (DE)
22 Anmeldungsdatum:	25.10.1977		
30 Priorität(en):	30.10.1976 DE 2650014	72 Erfinder:	Dr. Jürgen Haberkorn, Wuppertal 1 (DE) Jürgen Stoltefuss, Haan 2 (DE)
24 Patent erteilt:	28.05.1982		
45 Patentschrift veröffentlicht:	28.05.1982	74 Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung neuer 1-(4-Phenoxy-phenyl)-1,3,5-triazin-Derivate.

57 Es werden neue 1-(4-Phenoxy-phenyl)-1,3,5-triazine der Formel



worin die Substituenten in Anspruch 2 definiert sind, hergestellt. Verbindungen, in welchen R⁵ Wasserstoff ist, werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel

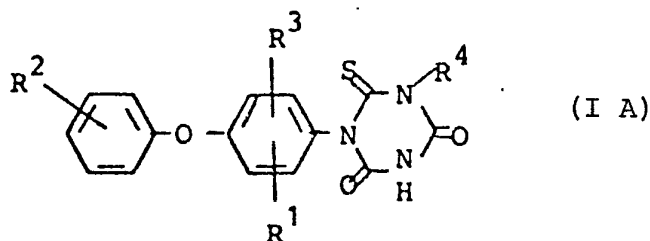


mit einem substituierten Carbonylisocyanat umgesetzt. Durch Umsetzung der erhaltenen Verbindungen mit einem Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinyhalogenid erhält man Verbindungen, in welchen R⁵ Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl ist.

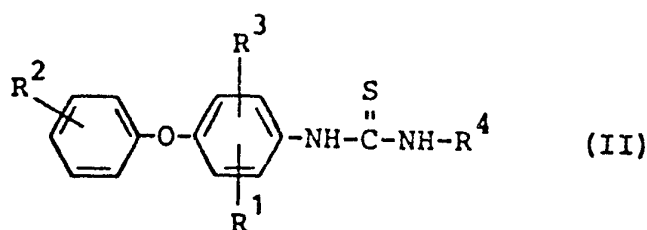
Die neuen Verbindungen können als Wirkstoffe in Coccidiose-Mitteln verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

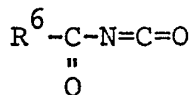
1. Verfahren zur Herstellung neuer 1-(4-Phenoxyphenyl)-1,3,5-triazine der Formel



in welcher R¹ und R³ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen oder einen gegebenenfalls substituierten Sulfamoylrest stehen, R² für Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl steht, R⁴ für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl steht, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel

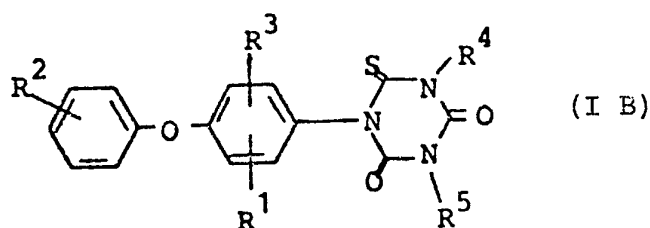


in welcher R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem substituierten Carbonylisocyanat der Formel

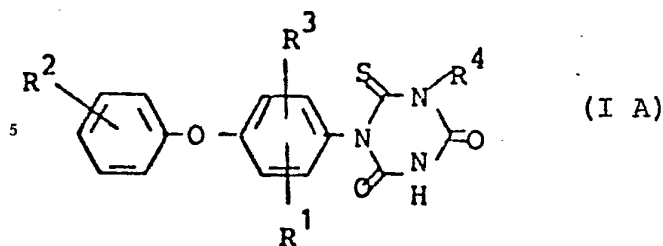


in der R⁶ für ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe oder eine Aryloxygruppe steht, umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

2. Verfahren zur Herstellung neuer 1-(4-Phenoxyphenyl)-1,3,5-triazinen der Formel



in welcher R¹ und R³ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen oder einen gegebenenfalls substituierten Sulfamoylrest stehen, R² für Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl steht, R⁴ für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl steht, R⁵ für Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl steht, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel

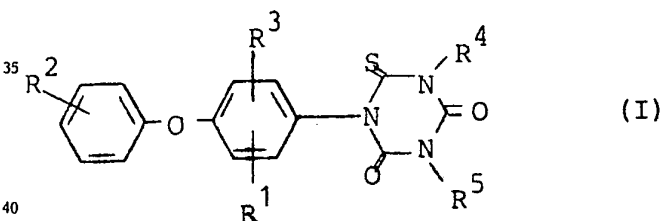


herstellt und mit einer Verbindung der Formel



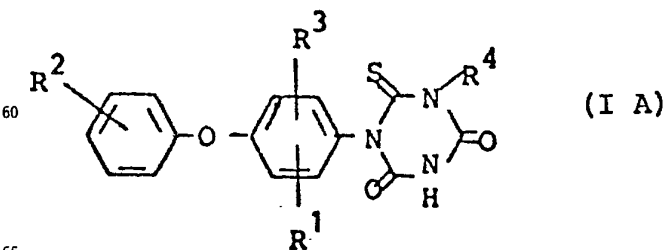
worin Z für Halogen steht, umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer 1-(4-Phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-Derivate, die als Arzneimittel, insbesondere als Coccidiostatika, verwendet werden können. Es ist bereits bekannt geworden, dass 1-(4-Phenoxyphenyl)-1,3,5-triazine eine Wirkung gegen Geflügel- und Säugercoccidiose besitzen (DOS 2 313 721, DOS 2 413 722). Es wurde nun überraschend gefunden, dass die neuen 1-(4-Phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-Derivate der Formel

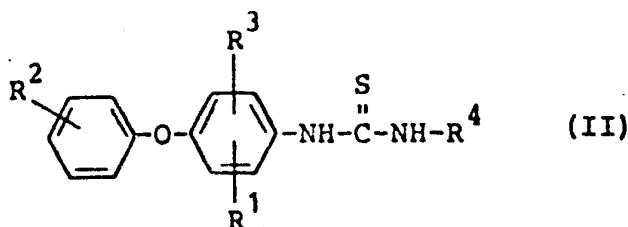


in welcher R¹ und R³ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Halogen oder einen gegebenenfalls substituierten Sulfamoylrest stehen, R² für Halogenalkylthio, Halogenalkylsulfinyl oder Halogenalkylsulfonyl steht, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl stehen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze, eine ausgezeichnete Wirkung gegenüber Geflügel- und Säugercoccidiose aufweisen.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel



ist dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel

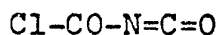
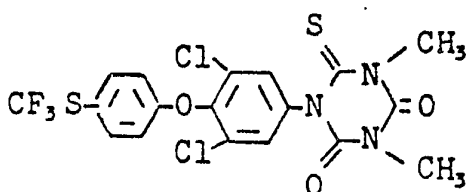
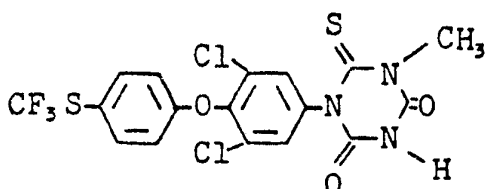
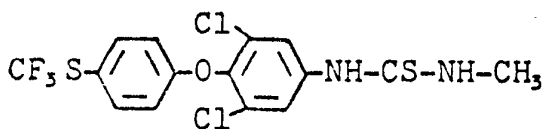
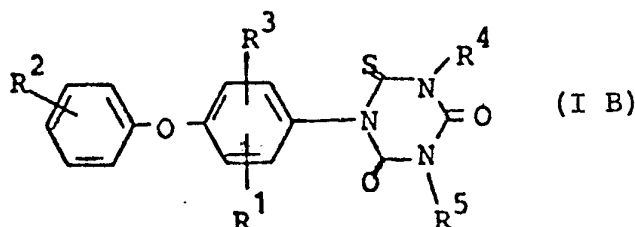


in welcher R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem substituierten Carbonylisocyanat der Formel



in der R⁶ für ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe oder eine Aryloxygruppe steht, umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Neue Verbindungen der Formel



worin R¹, R², R³ und R⁴ weiter oben definiert sind R⁵ von Wasserstoff verschieden ist, werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man, wie weiter oben beschrieben, zuerst eine Verbindung der Formel IA herstellt und diese dann mit einer Verbindung der Formel



worin Z für Halogen steht, umgesetzt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäss herstellbaren 1-(4-Phenoxyphenyl)-1,3,5-triazine eine bessere Wirkung gegenüber Geflügel- und Säugercoccidiose als die bereits früher beschriebenen 1-(4-Phenoxyphenyl)-1,3,5-triazin-trione und die aus dem Stand der Technik bekannten, handelsüblichen Stoffe wie 3,5-Dinitrotolylamid, 1-[(4-Amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-2-picoliniumchloridhydrochlorid, 3,5-Dichlor-2,6-dimethylpyridon-4 sowie der Komplex aus 4,4'-Di-(nitrophenyl)-harnstoff und 4,6-Dimethyl-2-hydroxy-pyrimidin.

Darüber hinaus zeichnen sie sich noch dadurch aus, dass sie sowohl gegen die Geflügel- als auch gegen die Säugercoccidiose wirken. Diese Wirkungsbreite ist von im Handel befindlichen Coccidosemitten nicht bekannt.

Verwendet man z.B. N-[3,5-Dichlor-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-N'-methyl-thioharnstoff und Chlorcarbonylisocyanat und Methyljodid als Alkylierungsmittel, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

In den angeführten Formeln steht als Alkyl R¹, R³, R⁴ oder R⁵ vorzugsweise geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Äthyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t- Butyl genannt.

In den Formeln steht als Alkenyl R⁴ oder R⁵ vorzugsweise geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Äthenyl, Propenyl-(1), Propenyl-(2) und Butenyl-(3) genannt.

In den Formeln steht als Alkynyl R⁴ oder R⁵ vorzugsweise geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl mit 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenen-

falls substituiertes Äthinyl, Propinyl-(1), Propinyl-(2) und Butinyl-(3) genannt.

In den Formeln steht als Alkoxy R¹, R³, R⁶, vorzugsweise geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft seien gegebenenfalls substituiertes Methoxy, Äthoxy, n- und i-Propoxy und n-, i-Butoxy genannt.

In den Formeln steht als Halogen R¹, R³, R⁶ oder Z, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Chlor und Brom.

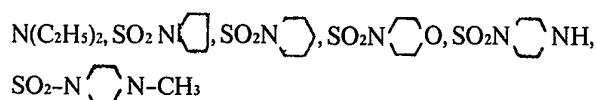
In den Formeln steht als Halogenalkylthio R², vorzugsweise Halogenalkylthio mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome und 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 gleiche oder verschie-

dene Halogenatome, wobei als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Fluor und Chlor stehen. Beispielhaft seien Trifluormethylthio, Chlor-di-fluormethylthio, Brommethylthio, 2,2,2-Trifluoräthylthio und Pentafluoräthylthio genannt.

In den Formeln steht als Halogenalkylsulfanyl R², vorzugsweise Halogenalkylsulfanyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Halogenatome, wobei als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Fluor und Chlor stehen. Beispielhaft seien Trifluormethylsulfanyl, Chlor-di-fluormethylsulfanyl, Brommethylsulfanyl, 2,2,2-Trifluoräthylsulfanyl und Pentafluoräthylsulfanyl genannt.

In den Formeln steht als Halogenalkylsulfonyl R³, vorzugsweise Halogenalkylsulfonyl mit 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Halogenatome, wobei als Halogenatome vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom, insbesondere Fluor und Chlor stehen. Beispielhaft seien Trifluormethylsulfonyl, Chlor-di-fluormethylsulfonyl, Brommethylsulfonyl, 2,2,2-Trifluoräthylsulfonyl und Pentafluoräthylsulfonyl genannt.

In den Formeln steht als gegebenenfalls substituiertes Sulfamoyl R¹ und/oder R³, vorzugsweise einer der folgenden Reste: SO₂NH₂, SO₂NH-CH₃, SO₂N(CH₃)₂, SO₂NH-C₂H₅, SO₂-



In der Formel III steht als Aryloxy R⁶ vorzugsweise Phenoxy.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten substituierten Thioharnstoffe der Formel II sind weitgehend unbekannt, können aber nach an sich bekannten Methoden leicht hergestellt werden, indem man

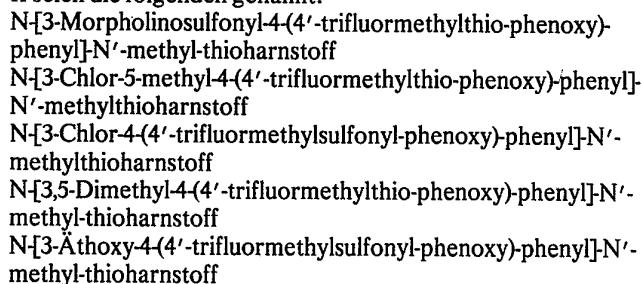
a) entweder substituierte 4-Aminodiphenyläther mit den entsprechenden substituierten Isothiocyanaten in inerten Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C umsetzt, oder in Umkehrung der Reihenfolge

b) Ammoniak oder substituierte Amine mit den entsprechenden substituierten 4-Isothiocyanato-diphenyläthern unter den gleichen Bedingungen miteinander reagieren lässt, oder indem man

c) substituierte p-Hydroxy-phenylthioharnstoffe mit aktivierten Halogenaromaten in aprotischen Solventien wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid in Gegenwart von Basen wie Natriumhydrid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat u.a.m. bei Temperaturen zwischen 20 °C und 150 °C kondensiert.

Die Reaktionsprodukte kristallisieren bei entsprechender Bemessung der Lösungsmittelmenge in der Regel beim Abkühlen der Lösung aus. Literatur für die wechselseitige Darstellung von Harnstoffen aus Aminen und Isocyanaten: Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl) IV. Auflage, Bd. VIII, S. 157-158.

Als Beispiele für die beim erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II seien die folgenden genannt:



N-[3-Äthoxy-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-thioharnstoff

N-[3-Chlor-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-N'-allylthioharnstoff

5 Als Verdünnungsmittel für die Umsetzung der Thioharnstoffe der Formel (II) mit Carbonylisocyanaten der Formel (III) sowie der 1,3,5-Triazin-derivate der Formel (IA) mit Verbindungen der Formel Z kommen alle für diese Umsetzungen inerten organischen Lösungsmittel in Frage.

10 Hierzu gehören neben Pyridin vorzugsweise aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, halogenierte aromatische Kohlenwasserstoffe wie Chlorbenzol und Dichlorbenzol sowie Äther, wie Tetrahydrofuran und Dioxan.

Die gegebenenfalls bei der Reaktion entstehende Chlorwasserstoffsäure entweicht gasförmig oder kann durch organische oder anorganische Säureakzeptoren gebunden werden. Zu den Säureakzeptoren gehören vorzugsweise tertiäre organische Basen wie Triäthylamin, Pyridin u.a.m. oder anorganische Basen wie Alkali- oder Erdalkalicarbonate.

Die Reaktionstemperaturen können für die obengenannten Reaktionsstufen in einem grossen Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 0 °C und etwa 150 °C, vorzugsweise zwischen 20 °C und 100 °C.

Die Umsetzung kann bei den obengenannten Reaktionsstufen bei Normaldruck oder bei erhöhtem Druck durchgeführt werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der erfindungsgemässen Verfahren werden die an der Reaktion beteiligten Stoffe vorzugsweise in molaren Mengen eingesetzt.

30 Die neuen Wirkstoffe - und deren Salze - weisen starke coccidiocide Wirkungen auf. Sie sind hochwirksam gegenüber den Coccidienarten des Geflügels wie z.B. Eimeria tenella (Blinddarmcoccidiose des Huhns), E. acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mitis, E. mivati, E. necatrix und E. praecox (Dünndarmcoccidiose/Huhn): Die Präparate sind ferner einsetzbar zur Prophylaxe und Behandlung von Coccidiose-Infektionen anderer Hausgeflügelarten. Die neuen Wirkstoffe zeichnen sich darüber hinaus noch durch eine sehr starke Wirksamkeit bei Coccidieninfektionen von Säugetieren aus, wie z.B. des Kaninchens (E. stiedae/Lebercoccidiose, E. magna, E. media, E. iridis, E. perforans/Darmcoccidiose), der Schafe, Rinder und anderer Haustiere, einschliesslich Hund und Katze sowie von Labortieren wie der weissen Maus (E. falciformis) und der Ratte.

45 Ausserdem wurde eine Wirksamkeit gegenüber der Toxoplasmose festgestellt. Bei dieser Infektion sind die Verbindungen einsetzbar sowohl zur Behandlung der als Ausscheider von den infektiösen Stadien (Oocysten) infrage kommenden Katzen als auch zur Behandlung des erkrankten Menschen. Coccidien-Infektionen können bei Haustieren zu schweren Verlusten führen und stellen insbesondere bei der Aufzucht von Geflügel und Säugern wie z.B. Rindern, Schafen, Kaninchen und Hunden ein echtes Problem dar. Die bisher bekannten Coccidiosemittel beschränken sich in ihrer Wirkung meist auf wenige Arten des Geflügels. Die Behandlung und Prophylaxe der Säugercoccidiose stellt bisher ein noch weitgehend ungelöstes Problem dar.

50 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden wie Praemixe zur Verabreichung mit dem Futter, Tabletten, Dragees, Kapseln, Suspensionen und Sirupe.

Die Verabreichung der Verbindungen zur Coccidiosebekämpfung erfolgt zwar gewöhnlich am zweckmässigsten in oder mit dem Futter oder im Trinkwasser, die Verbindungen können aber auch einzelnen Tieren in Form von Tabletten, Arzneitränken, Kapseln oder dergleichen oder durch Injektion oder durch Aufgiessen (pour on) verabreicht werden.

Ein wirkstoffhaltiges Futter wird mit den neuen Verbindungen gewöhnlich in der Weise zubereitet, dass etwa 5-5000, vor-

zugsweise etwa 5–250 ppm Wirkstoff mit einem nährstoffmässig ausgeglichenen Tierfutter, z.B. mit dem in dem folgenden Beispiel beschriebenen Kükenfutter, gründlich vermischt werden.

Wenn ein Konzentrat oder ein Vormischung zubereitet werden soll, die schliesslich im Futter auf die obengenannten Werte verdünnt werden soll, werden im allgemeinen etwa 1 bis 30%, vorzugsweise etwa 10 bis 20 Gewichtsprozent Wirkstoff mit einem essbaren organischen oder anorganischen Träger, z.B. Maismehl oder Mais- und Sojabohnenmehl oder Mineral-salzen, die eine kleine Menge eines essbaren Entstäubungssöls, z.B. Maisöl oder Sojabohnenöl enthalten, vermischt. Die so erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Geflügel-futter vor der Verabreichung zugegeben werden.

Als Beispiel für die Verwendung der erfindungsgemäss her-gestellten Stoffe im Geflügelfutter kommt die folgende Zusam-mensetzung infrage:

52,0000%	Futtergetreideschrot
17,9980%	Sojaschrot
5,0000%	Maiskleberfutter
5,0000%	Weizenvollmehl
3,0000%	Fischmehl
3,0000%	Tapiokamehl
3,0000%	Luzernegrassgrünmehl
2,0000%	Weizenkeime, zerkleinert
2,0000%	Sojaöl
1,6000%	Fischknochenmehl
1,5000%	Molkenpulver
1,4000%	kohlensaurer Futterkalk
1,0000%	phosphorsaurer Futterkalk
1,0000%	Melasse
0,5000%	Bierhefe
0,0020%	1-[3,5-Dichlor-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin

100,0000%

Ein solches Futter ist sowohl für die curative als auch für die prophylaktische Anwendung geeignet.

Das Chemotherapeutikum kann für die Einzelbehandlung entweder als solches oder aber in Kombination mit pharmazeu-tisch annehmbaren Trägern zur Anwendung gelangen. Als Dar-reichungsformen in Kombination mit verschiedenen inerten Trägern kommen Tabletten, Kapseln, Dragees, wässrige Suspensionen, injizierbare Lösungen, Elixiere, Sirupe und dergleichen in Betracht. Derartige Träger umfassen feste Verdün-nungsmittel oder Füllstoffe, ein steriles wässriges Medium sowie verschiedene nicht-toxische organische Lösungsmittel und dergleichen. Selbstverständlich können die für eine orale Verabreichung in Betracht kommenden Tabletten und derglei-chen mit Süsstoffzusatz und ähnlichem versehen werden. Die therapeutisch wirksame Verbindung soll im vorgenannten Fall in einer Konzentration von etwa 0,5–90 Gewichtsprozent der Gesamt-mischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausrei-chend sind, um den obengenannten Dosierungsspielraum zu erreichen.

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbst-verständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat, Calciumcarbo-nat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke und dergleichen und Bindemitteln wie Polyvinylpyrrolidon, Gela-tine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tabletten mitverwendet werden. Im Falle wässriger Suspen-sionen und/oder Elixieren, die für orale Anwendungen gedacht sind, kann der Wirkstoff mit verschiedenen Geschmacksaufbe-serern, Farbstoffen, Emulgier- und/oder zusammen mit Verdün-

nungsmitteln wie Wasser, Äthanol, Propylenglykol, Glycerin und ähnlichen derartigen Verbindungen bzw. Kombinationen Verwendung finden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösun-gen des Wirkstoffes in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässri-gem Propylenglykol oder N,N-Dimethylformamid eingesetzt werden.

Die neuen Verbindungen können in Kapseln, Tabletten, Pastillen, Dragees, Ampullen usw. auch in Form von Dosie-rungseinheiten enthalten sein, wobei jede Dosierungseinheit so angepasst ist, dass die eine einzelne Dosis des aktiven Bestand-teils liefert.

Die Puder und Pour on-Formulierungen können unter Ver-wendung geeigneter fester oder flüssiger Trägerstoffe herge-stellt werden.

Die neuen Wirkstoffe können in üblicher Weise angewen-det werden, insbesondere sind sie für die Applikation mit dem Futter bestimmt. Sie können aber auch z.B. bei der Behandlung der Säugercoccidiose und der Toxoplasmose oral, parenteral und dermal in den obengenannten Formulierungen appliziert werden.

Als Dosierungen für die Praxis kommen bei der Behandlung und Prophylaxe der Geflügelcoccidiose, vor allem der Coccidiose der Hühner, Enten, Gänse und Truthühner, Zumischung von 5–100 ppm, vorzugsweise 10–100 ppm, zum Futter infrage, die in speziellen Fällen aufgrund der guten Verträglichkeit erhöht werden können. Eine Herabsetzung der Dosis kann durch Kombination mit Imidazol-4,5-dicarbonsäureamid oder Sulfonamiden, wie z.B. den p-Amino-benzolsulfonsamiden des 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidins, des 2-Aminochinoxalins, des 2-Amino-5-methoxypyrimidins sowie des 2-Amino-4-methyl-pyrimidins erreicht werden, weil es hier zu einer potenzieren-den Wirksamkeit kommt.

Für die Einzelbehandlung z.B. bei der Säugercoccidiose oder bei der Toxoplasmose hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 5 bis etwa 250 mg/kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres bzw. der Art des Appli-kationsweges, aber auch aufgrund der Tierart und deren indivi-duellem Verhalten gegenüber dem Medikament bzw. der Art der Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu dem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausrei-chend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation grösserer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in meh-rere Einzelgaben über den Tag zu verteilen. Für die Applika-tion in der Humanmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen. Sinngemäss gelten auch die weiteren obigen Aus-führungen.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen zeich-nen sich durch eine hohe Wirksamkeit gegenüber Geflügel und Säugercoccidien aus, die derjenigen bekannter Handelspräpa-rate – wie z.B. der des 1-[(4-Amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-2-picolinium-chlorid-hydrochlorids – weit überlegen ist.

Die coccidiocide Wirksamkeit von zwei erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen ist exemplarisch in der Tabelle 1 im Vergleich zu 1-[(4-Amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-2-pico-linium-chlorid-hydrochlorid (=P) wiedergegeben. Als Beispiel für die Wirksamkeit auf Geflügelcoccidin ist Eimeria tenella (Blinddarmcoccidiose/Huhn) aufgeführt.

Werden z.B. 11 Tage alte Hühnerküken mit 30 000 sporu-lierten Oocysten von Eimeria tenella, dem Erreger der Blind-darmcoccidiose, infiziert, so sterben von den unbehandelten Kontrollen 30 bis 70% der Tiere. Die überlebenden Küken scheiden vom 7. bis 9. Tag nach der Infektion täglich 300 000 bis

500 000 Oocysten pro Gramm (OpG) Kot aus. Im Laufe der Erkrankung kommt es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Gewichtszunahme und zu starken makroskopisch erkennbaren pathologischen Veränderungen an den Blinddärmen, die zu starken Blutungen führen. Bei der Prüfung auf Wirksamkeit gegenüber *E. tenella* wurden die erfindungsgemässen Verbindungen von 3 Tagen vor der Infektion bis 9 Tage nach der Infektion (Versuchsende) mit dem Futter verabreicht.

Die Oocystenzahl wurde mit Hilfe der Mc-Master-Kammer bestimmt (siehe dazu Engelbrecht et al., Parasitologische Arbeitsmethoden in Medizin und Veterinärmedizin, S. 172, Akademie-Verlag Berlin (1965)).

Die makroskopisch erkennbaren infektionsbedingten Schädigungen werden klassifiziert in 0 = keine Schädigung bzw. Blutausscheidung, + = schwache Schädigung bzw. Blutausscheidung, ++ = mässige Schädigung bzw. Blutausscheidung, +++ = starke Schädigung bzw. Blutausscheidung. Die Beeinträchtigung der Gewichtsentwicklung wird durch Wägung der Versuchstiere zu Beginn und Ende des Versuches ermittelt und verglichen mit derjenigen nicht infizierter unbehandelter Kontrolltiere.

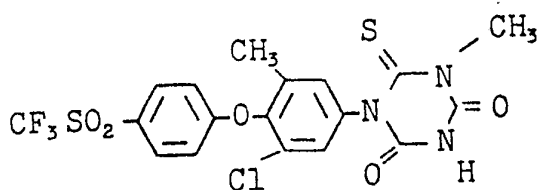
Tabelle 1
Vergleich der Wirkung der Herstellungsbeispiele Nr. 2 und Nr. 10 mit derjenigen von 1-[4-Amino-2-propyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-2-picolinium-chlorid-hydrochlorid (= P)

Kriterien	Dosis 50 ppm im Futter			Dosis 25 ppm im Futter			10 ppm im Futter			infizierte unbehandelte
	Herst.	Beisp.		Herst.	Beisp.		Herst.	Beisp.		
	Nr. 2	10	P	Nr. 2	10	P	Nr. 2	10	P	Kontrolle
Sterberate	0/3	0/3	0/5	0/3	0/3	0/6	0/3	0/3	1/3	2/6
Oocystenausscheidung in % zur unbehandelten, infizierten Kontrolle	0	0	46%	0	0	75%	0	1%	82%	100
Gewichtszunahme in % zur nicht infizierten unbehandelten Kontrolle	97%	95	63%	107%	92%	90%	105%	97%	25%	38
Blutausscheidung mit dem Kot*	0	0	+	0	0	++	0	0	++	+++
makroskopischer Sektionsbefund*	0	0	++	0	0	++	0	0	+++	+++

*die infektionsbedingten pathologischen Veränderungen bzw. die Stärke der Blutausscheidung sind wie folgt bezeichnet

+++ = stark ++ = mässig + = geringfügig 0 = keine Veränderungen

Herstellungsbeispiele Beispiel 1



4,38 g (10 m Mol) N-[3-Chlor-5-methyl-4-(4'-trifluormethylsulfonyl-phenoxy)-phenyl]-N'-methyl-thioharnstoff vom Fp. 223 °C werden in 60 ml absolutem Toluol suspendiert und bei 20 °C unter Rühren mit 1,27 g (12 m Mol) Chlorcarbonylisocyanat gelöst in 5 ml absolutem Toluol tropfenweise versetzt. Aus der entstandenen Lösung scheidet sich bald ein Kristallat ab. Es wird 30 Minuten gekocht, heiss abgesaugt und mit Toluol und Äther gewaschen.

Fp 274 °C, Ausbeute: 3,6 g 1-[3-Chlor-5-methyl-4-(4'-trifluormethylsulfonyl-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin (71 % der Theorie).

Aus dem Filtrat werden nach Einengen im Vakuum und Verrühren mit Isopropanol weitere 0,7 g vom Fp. 273 °C erhalten, wodurch sich die Ausbeute auf 97 % der Theorie erhöht.

Analog wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel 2

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-trifluormethylsulfonyl-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 271 °C.

Beispiel 3

1-[3-Morphinosulfonyl-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 271 °C.

Beispiel 4

1-[3-Chlor-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 255 °C.

Beispiel 5

1-[3-Chlor-4-(4'-trifluormethylsulfonyl-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 294 °C.

Beispiel 6

1-[3,5-Dimethyl-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 304 °C.

Beispiel 7

1-[3-Chlor-5-methyl-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 222 °C.

Beispiel 8

1-[3-Äthoxy-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 294 °C.

Beispiel 9

1-[3,5-Dimethyl-4-(4'-trifluormethylsulfonyl-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 228 °C.

Beispiel 10

1-[3,5-Dichlor-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 321 °C.

5

Beispiel 11

1-[3-Methyl-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 243 °C.

10 Beispiel 12

1-[3-Methyl-4-(4'-trifluormethylsulfonyl-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 255 °C.

15 Beispiel 13

1-[3-Äthoxy-4-(4'-trifluormethylsulfonyl-phenoxy)-phenyl]-3-methyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 218 °C.

20 Beispiel 14

1-[3-Chlor-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-3-allyl-4,6-dioxo-2-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 149 °C.

Beispiel 15

1-[3-Äthoxy-4-(4'-trifluormethylthio-phenoxy)-phenyl]-2,4-dioxo-6-thioxo-hexahydro-1,3,5-triazin, Schmp. 261 °C.