



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 254 198 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 239/66

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 283 725 2

(22) 04.12.85

(44) 17.02.88

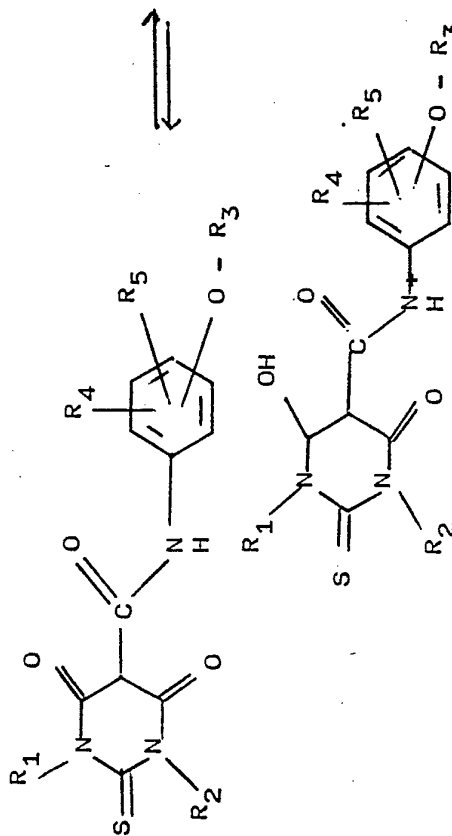
(71) siehe (73)

(72) Kühne, Manfred, Dr.; Gallay, Jean J., Dr., CH

(73) Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, CH

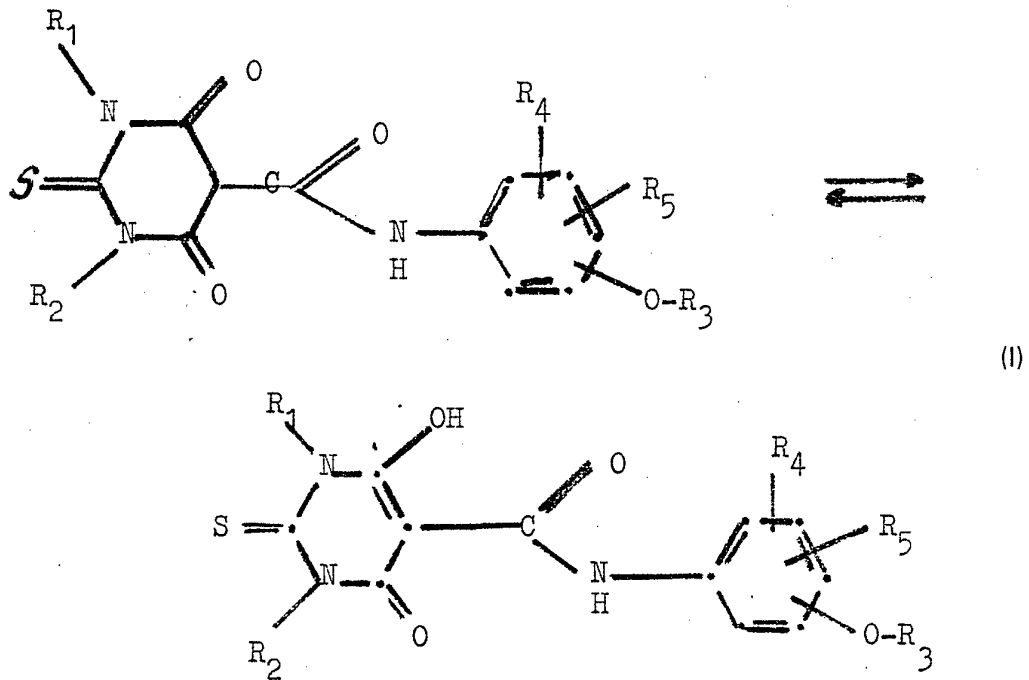
(54) Verfahren zur Herstellung von Thiobarbitursäurederivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Thiobarbitursäurederivate mit anthelmintischer Wirkung für die Anwendung in der Veterinärmedizin. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die zur Bekämpfung von Helminthen, insbesondere von Nematoden, Cestoden und Trematoden in Haus- und Nutztieren, geeignet sind. Erfindungsgemäß werden neue 5-Phenylcarbamoylthiobarbitursäurederivate der allgemeinen Formel hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R₁ und R₂ unabhängig voneinander C₁-C₅-Alkyl oder Methoxy, R₃ unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl, oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro, C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen oder Cyano-C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl u. a., R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen oder Nitro, einschließlich ihrer tautomeren Formen und Salze. Formel



Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

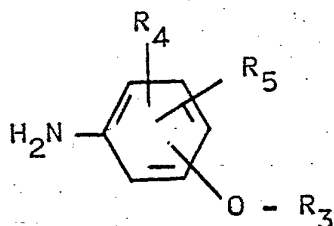


worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander C_1 - C_5 -Alkyl oder Methoxy, R_3 unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl, oder ein- bis dreifach durch C_1 - C_5 -Alkyl, Halogen, Nitro, C_1 - C_5 -Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen oder Cyano- C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- bis dreifach durch C_1 - C_3 -Alkyl, Halogen, Nitro oder C_1 - C_5 -Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_5 -Alkyl, C_1 - C_2 -Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkoxy oder Nitro bedeuten, eines Tautomeren oder eines Salzes davon, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

a) einen Ester der Formel II



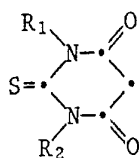
worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander C_1 - C_5 -Alkyl oder Methoxy bedeuten, mit einem Anilinderivat der Formel III



(III)

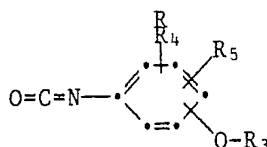
worin R ein C₁-C₄-Alkyl oder ein gegebenenfalls durch Nitro substituiertes Phenyl dargestellt und R₃ unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl, oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro, C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen oder Cyano-C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro oder C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen, C₁-C₃-Alkoxy oder Nitro bedeuten, bei Temperaturen von 50 bis 250°C umgesetzt; oder

b) eine substituierte Thiobarbitursäure der Formel IV



(IV)

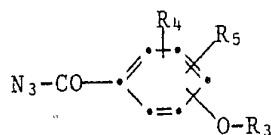
worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander C₁-C₅-Alkyl oder Methoxy bedeuten, mit einem substituierten Phenylisocyanat der Formel (V)



(V)

worin R₃ unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl, oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro, C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen oder Cyano-C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro oder C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen, C₁-C₃-Alkoxy oder Nitro bedeuten, bei Temperaturen von 0°C bis 220°C umgesetzt; oder

c) eine substituierte Thiobarbitursäure der Formel IV, worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander C₁-C₅-Alkyl oder Methoxy bedeuten, mit einem substituierten Benzoylazid der Formel VI



(VI)

worin R₃ unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl, oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro, C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen oder Cyano-C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro oder C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen, C₁-C₃-Alkoxy oder Nitro bedeuten, bei Temperaturen von 50 bis 250°C umgesetzt und gegebenenfalls mindestens eine dieser Verbindungen mit mindestens einem pharmazeutisch verwendbaren Träger- oder Hilfsstoff vermischt.

- Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R₁ und R₂ unabhängig voneinander C₁-C₅-Alkyl oder Methoxy, R₃ unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl, oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro, C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen oder Cyano-C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro oder C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen oder Nitro bedeuten.

3. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R₁ Methyl, Äthyl oder Methoxy,
R₂ Methyl,
R₃ unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl oder ein- oder zweifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro, C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen oder Cyano-C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- oder zweifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro oder C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₅-Alkyl oder Halogen bedeuten.
4. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin
R₁ Methyl oder Methoxy,
R₂ Methyl,
R₃ ein durch Methyl, Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder Cyanomethyl substituiertes Phenyl oder ein durch Methyl, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Chlor oder Nitro bedeuten.
5. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin
R₁ Methyl oder Methoxy,
R₂ Methyl,
R₃ ein durch Methyl, Chlor, Trifluormethyl oder Cyanomethyl substituiertes Phenyl oder ein durch Methyl, Chlor oder Trifluormethyl substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeuten und der Rest -O-R₃ in 2- oder 4-Stellung steht.
6. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin
R₁ Methyl oder Äthyl,
R₂ Methyl,
R₃ Phenyl, welches durch Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl und Cyanomethyl mono- oder disubstituiert ist, oder 2-Pyridyl, welches durch Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Nitro und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist,
R₄ Wasserstoff, Chlor, Methyl, Isopropyl oder Methoxy, und
R₅ Wasserstoff, Chlor, Methyl bedeuten, einschließlich ihrer Triäthylaminsalze.
7. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R₁ und R₂ jeweils für Methyl,
R₃ für Phenyl, welches durch Substituenten der Gruppe Chlor und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist, oder 2-Pyridyl, welches durch Substituenten der Gruppe Chlor und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist,
R₄ für Wasserstoff, Methyl, Isopropyl oder Methoxy und
R₅ für Wasserstoff oder Methyl stehen, wobei der Rest -OR₃ in meta- oder para-Position zum Stickstoffatom der Carbamoylgruppe steht, einschließlich ihrer Triäthylaminsalze.
8. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin
R₁ und R₂ jeweils für Methyl,
R₃ für Phenyl, welches durch Substituenten der Gruppe Chlor und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist, oder 2-Pyridyl, welches durch Substituenten der Gruppe Chlor und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist,
R₄ für Wasserstoff oder Methoxy oder
R₅ für Wasserstoff stehen, wobei der Rest -OR₃ in meta- oder para-Position zum Stickstoffatom der Carbamoylgruppe steht.
9. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, ausgewählt aus der Gruppe
1,3-Dimethyl-5-[2-isopropyl-4-(5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure,
1,3-Dimethyl-5-[4-(5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure-triäthylaminsalz,
1,3-Dimethyl-5-[4-(3-chlor-5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure,

- 1,3-Dimethyl-5-[2,6-dimethyl-4-(5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure und
 1,3-Dimethyl-5-[4-(3,5-dichlor-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure.
10. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Verbindung der Formel I 1,3-Dimethyl-5-[4-(5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure hergestellt wird.
 11. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Verbindung der Formel I 1,3-Dimethyl-5-[4-(4-trifluormethylphenoxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure hergestellt wird.
 12. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Verbindung der Formel I 1,3-Dimethyl-5-[4-(3-trifluormethyl-phenoxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure hergestellt wird.
 13. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Verbindung der Formel I 1,3-Dimethyl-5-[4-methoxy-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-phenyl-carbamoyl]-2-thiobarbitursäure hergestellt wird.
 14. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Verbindung der Formel I 1,3-Dimethyl-5-[3-methoxy-4-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure hergestellt wird.
 15. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Verbindung der Formel I 1,3-Dimethyl-5-[4-methoxy-3-(3,5,4-dichlor-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure hergestellt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 5-Phenylcarbamoylthiobarbitursäurederivate mit anthelmintischer Wirksamkeit, Mittel, die diese Wirkstoffe als Aktivsubstanzen enthalten sowie die Verwendung der Wirkstoffe bzw. der Mittel zur Bekämpfung von Helminthen, insbesondere von Nematoden, Cestoden und Trematoden in Haus- und Nutztieren, vor allem in Säugetieren.

Die Erfindung betrifft ferner die Herstellung der die neuen Wirkstoffe enthaltenden Mittel und bei der Herstellung der Wirkstoffe verwendbare Zwischenprodukte.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

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“ (GB-PS 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 nur ein begrenztes anthelmintisches Wirkungsspektrum bei Wiederkäuern. Seine Wirkung gegen Benzimidazol-resistente Nematoden und adulte Leberegel ist völlig unzureichend, wobei vor allem die pathogen wichtigen unreifen Wanderformen der letzteren bei den für das Wirtstier verträglichen Dosierungen nicht angegriffen werden.

Ferner sind in der DE-OS 2405732 Amidocarbonylthiobarbitursäurederivate als Ekto- und Endoparasitizide beschrieben.

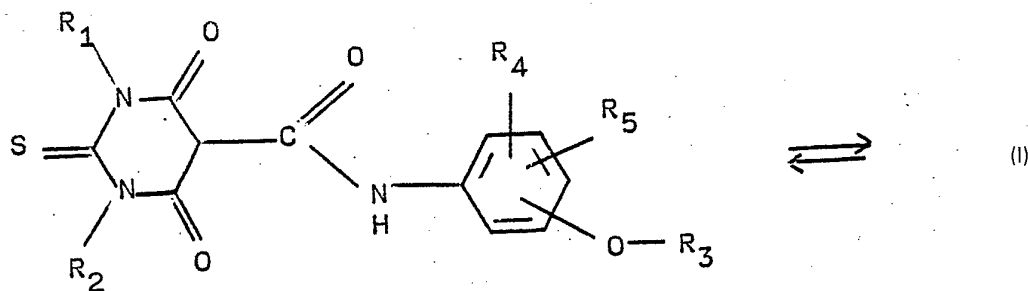
Ziel der Erfindung

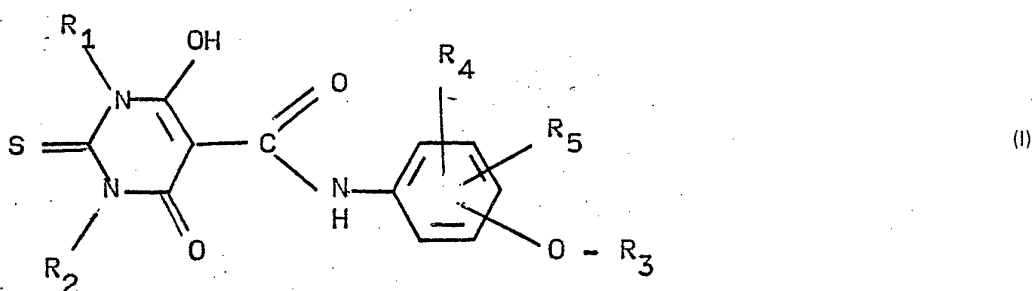
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von therapeutischen Mitteln, die sich zur Bekämpfung von Helminthen in allen ihren Entwicklungsstadien sowie zur Vorbeugung gegen den Befall durch diese Parasiten eignen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden und diese dann als Wirkstoff in therapeutischen Mitteln zu verwenden.

Erfindungsgemäß werden neue Verbindungen der allgemeinen Formel I





hergestellt,
worin

R₁ und R₂ unabhängig voneinander C₁-C₅-Alkyl oder Methoxy,

R₃ unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl, oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro, C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen oder Cyano-C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro oder C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen, C₁-C₃-Alkoxy oder Nitro bedeuten, einschließlich ihrer tautomeren Formen und Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, die in einer der nachfolgend aufgeführten Verbindungsgruppen zusammengefaßt sind, und worin

a) R₁ und R₂ unabhängig voneinander C₁-C₅-Alkyl oder Methoxy,

R₃ unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl, oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro, C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen oder Cyano-C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro oder C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen, oder Nitro bedeuten;

b) R₁ Methyl, Äthyl oder Methoxy,

R₂ Methyl,

R₃ unsubstituiertes Phenyl, unsubstituiertes Pyridyl oder ein- oder zweifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro, C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen oder Cyano-C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl oder ein- oder zweifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro oder C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und

R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff,

C₁-C₅-Alkyl oder Halogen bedeuten;

c) R₁ Methyl oder Methoxy,

R₂ Methyl,

R₃ ein durch Methyl, Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder Cyanomethyl substituiertes Phenyl oder ein durch Methyl, Chlor, Fluor oder Trifluormethyl substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Chlor oder Nitro bedeuten;

d) R₁ Methyl oder Methoxy,

R₂ Methyl,

R₃ ein durch Methyl, Chlor, Trifluormethyl oder Cyanomethyl substituiertes Phenyl oder ein durch Methyl, Chlor oder Trifluormethyl substituiertes Pyridyl und R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeuten und der Rest -OR₃ in 2- oder 4-Stellung steht; und

e) R₁ Methyl oder Äthyl,

R₂ Methyl,

R₃ Phenyl, welches durch Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Nitro, Trifluormethyl und Cyanomethyl mono- oder disubstituiert ist, oder 2-Pyridyl, welches durch Substituenten der Gruppe Fluor, Chlor, Nitro und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist, R₄ Wasserstoff, Chlor, Methyl, Isopropyl oder Methoxy, und R₅ Wasserstoff, Chlor oder Methyl bedeuten, einschließlich ihrer Triäthylaminsalze.

Von besonderem Interesse sind Verbindungen der Formel I, in denen R₁ und R₂ jeweils für Methyl, R₃ für Phenyl, welches durch Substituenten der Gruppe Chlor und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist, oder 2-Pyridyl, welches durch Substituenten der Gruppe Chlor und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist, R₄ für Wasserstoff, Methyl, Isopropyl oder Methoxy und R₅ für Wasserstoff oder Methyl stehen, wobei der Rest -OR₃ in meta- oder para-Position zum Stickstoffatom der Carbamoylgruppe steht, sowie ein Triäthylaminsalz davon, und besonders diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen R₁ und R₂ jeweils für Methyl, R₃ für Phenyl, welches durch Substituenten der Gruppe Chlor und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist, oder 2-Pyridyl, welches durch Substituenten der Gruppe Chlor und Trifluormethyl mono- oder disubstituiert ist, R₄ für Wasserstoff oder Methoxy und R₅ für Wasserstoff stehen, wobei der Rest -OR₃ in meta- oder para-Position zum Stickstoffatom der Carbamoylgruppe steht.

Bevorzugte Einzelverbindungen sind:

- 1,3-Dimethyl-5-[2-isopropyl-4-(5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thioarbitursäure,
- 1,3-Dimethyl-5-[4-(5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thioarbitursäure-triäthylaminsalz,
- 1,3-Dimethyl-5-[4-(3-chlor-5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thioarbitursäure,
- 1,3-Dimethyl-5-[2,6-dimethyl-4-(5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thioarbitursäure,
- 1,3-Dimethyl-5-[4-(3,5-dichlor-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thioarbitursäure,
- und insbesondere
- 1,3-Dimethyl-5-[4-(5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thioarbitursäure,
- 1,3-Dimethyl-5-[4-(4-trifluormethyl-phenoxy)-phenylcarbamoyl]-2-thioarbitursäure,
- 1,3-Dimethyl-5-[4-(3-trifluormethyl-phenoxy)-phenylcarbamoyl]-2-thioarbitursäure,
- 1,3-Dimethyl-5-[4-methoxy-3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-phenylcarbamoyl]-2-thioarbitursäure,

1,3-Dimethyl-5-[3-methoxy-4-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure und 1,3-Dimethyl-5-[4-methoxy-3-(3,5-dichlor-pyridyl-2-oxy)-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure.

Als Salze der Verbindungen der Formel I kommen in Frage z. B. die Alkalimetall-, Ammonium- oder Aminalsalze, wobei Natrium-, Kalium-, Ammonium- oder Alkylaminalsalze, bevorzugt sind. Bevorzugt sind Trialkylaminalsalze, in denen die Alkylgruppen unabhängig voneinander 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, insbesondere Triäthylaminalsalze.

Gemäß Formel I sind unter Alkyl als selbständige Gruppe sowie als Teil einer Gruppe von R₁ bis R₅ gerad- und verzweigt-kettige Alkyle zu verstehen. Dazu zählen die Methyl-, die Äthyl- sowie die Isomeren der Propyl- und der Butyl- und der Pentylgruppe.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Alkoxygruppen sind Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und vorzugsweise Methoxy.

Die Verbindungen der Formel I werden hergestellt, indem man reagieren läßt:

a) einen Ester der Formel II



mit einem Anilinderivat der Formel III



worin R ein C₁-C₄-Alkyl oder ein gegebenenfalls durch Nitro substituiertes Phenyl darstellt und die Reste R₁ bis R₅ die unter der Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, oder

b) eine substituierte Thiobarbitursäure der Formel IV .



mit einem substituierten Phenylisocyanat der Formel (V)



worin die Reste R₁ bis R₅ die unter Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, oder

c) eine substituierte Thiobarbitursäure der Formel IV mit einem substituierten Benzoylazid der Formel VI



worin die Reste R₁ bis R₅ die unter Formel I angegebene Bedeutungen besitzen.

Die Herstellungsvarianten (a) und (c) werden bei Reaktionstemperaturen von 50°C bis 250°C, vorzugsweise 70°C bis 220°C, durchgeführt. Variante (b) erfordert Reaktionstemperaturen von 0°C bis 220°C, insbesondere 0°C bis 200°C. Die Reaktionen (a), (b) und (c) finden bei normalem oder erhöhtem Druck ohne oder vorzugsweise in reaktionsinerten oder die Reaktion begünstigenden Lösungs- oder Verdünnungsmitteln statt, wobei in manchen Fällen vorteilhafterweise in Gegenwart einer Base gearbeitet wird.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Salze von Verbindungen der Formel I erfolgt durch übliche Neutralisation der freien Säure mit einer Base, insbesondere einer physiologisch verträglichen Base. Vorzugsweise genannt seien Alkalisalze wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumsalze sowie Ammoniumsalze und Trialkylaminalsalze wie z. B. das bevorzugte Triäthylaminalsalz. Die Neutralisation wird in einem reaktionsinerten polaren Lösungsmittel, z. B. einem Alkanol, Ester oder einer etherartigen Verbindung, durchgeführt.

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Wirksubstanzen geeignete Lösungs- oder Verdünnungsmittel sind z. B. Ether und etherartige Verbindungen wie Dialkylether (Diethylether, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether usw.), Anisol, Dioxan, Tetrahydrofuran; aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Petrolether; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chlorbenzol, Methylenchlorid, Chloroform, Ethylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachlorethylen; Nitrile wie Acetonitril, Propionitril; N,N-dialkylierte Amide wie Dimethylformamid; Dimethylsulfoxid; Ketone wie Aceton, Diethylketon, Methyläthylketon und Gemische solcher Lösungsmittel untereinander.

Als Basen kommen organische und anorganische Basen in Betracht; z. B. vorzugsweise tertiäre Amine wie Trialkylamine (z. B. Trimethylamin, Triethylamin oder Tripropylamin), Pyridin und Pyridinbasen (z. B. 4-Dimethylaminpyridin, oder 4-Pyrrolidylaminopyridin), Picoline und Lutidine sowie Oxide, Hydroxide, Carbonate und Hydrogencarbonate von Alkali- und Erdalkalimetallen (z. B. CaO, BaO, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, KHCO₃, NaHCO₃, Ca(HCO₃)₂, K₂CO₃ oder Na₂CO₃), ferner Acetate wie z. B. CH₃COONa oder CH₃COOK. Darüber hinaus eignen sich als Basen auch Alkalialkoholate wie z. B. Natriumethylat, Natriumpropylat, Kalium-tert.-butylat oder Natriummethylat. Die Base wird vorteilhafterweise in bezug auf die Reaktanden in 10 bis 100% der äquimolaren Menge zugesetzt.

In manchen Fällen kann es von Vorteil sein, die Reaktion unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen. Geeignete Schutzgase sind z. B. Stickstoff, Helium, Argon oder Kohlendioxid.

Die freie Säure der Formel I führt durch Umsetzung mit Basen zu den ebenfalls zur Erfindung gehörenden Salzen:

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der Formel I können in unterschiedlichen tautomeren Formen vorliegen, nämlich in der Keto- oder Enolform oder in einem Gemisch aus Keto- und Enolform. Die vorliegende Erfindung betrifft sowohl die einzelnen Tautomeren als auch deren Gemische, aber auch die Salze jeder dieser Formen und deren Herstellung.

Das beschriebene Herstellungsverfahren einschließlich aller Varianten (a), (b) und (c) ist ein Bestandteil vorliegender Erfindung.

Die in den Herstellungsverfahren (a), (b) und (c) genannten Ausgangsstoffe sind teilweise bekannt (siehe z. B. DE-OS 2936457) oder können, falls neu, in analoger Weise wie die bekannten Substanzen hergestellt werden.

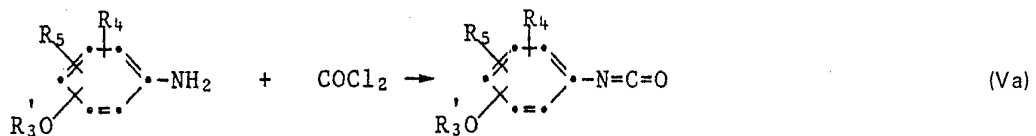
Neu als Ausgangsverbindungen sind Isocyanate der Formel Va



worin R₃' unsubstituiertes Pyridyl oder ein- bis dreifach durch C₁-C₅-Alkyl, Halogen, Nitro oder C₁-C₅-Halogenalkyl mit 1 bis 5 Halogenatomen substituiertes Pyridyl und

R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁-C₅-Alkyl, C₁-C₂-Halogenalkyl mit 1 bis 3 Halogenatomen, C₁-C₃-Alkoxy oder Nitro bedeuten.

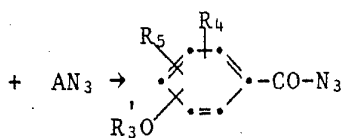
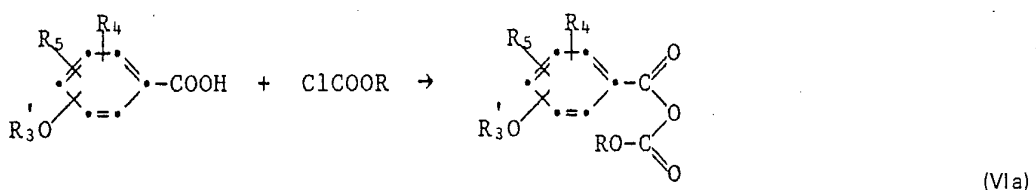
Die neuen Isocyanate der Formel Va werden nach bekannten Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Method. d. Organ. Chemie, Twitchett, H. J., Chem. Soc. Rev. 3, [1974], 209-230) wie folgt hergestellt:



worin R₃', R₄ und R₅ die vorstehend unter Formel Va angegebenen Bedeutungen besitzen. Die Verbindungen der Formel Va und VIa stellen einen weiteren Gegenstand vorliegender Erfindung dar.

Die Reaktion findet bei Temperaturen von 50°C bis 150°C in Gegenwart von reaktionsinerten oder die Reaktion begünstigenden Lösungs- oder Verdünnungsmitteln statt.

Die Azide der Formel IVa werden nach bekannten Verfahren (vgl. Patai, Chemistry of the Acido Group, pp. 503-554 [1971], Interscience Publ. New York) wie folgt hergestellt:



worin R₃', R₄ und R₅ die vorstehend unter Formel Va angegebenen Bedeutungen besitzen, R eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine gegebenenfalls durch Nitro substituierte Phenylgruppe und A Alkali darstellen.

Die Reaktion findet bei Temperaturen von -50°C bis 30°C in Gegenwart von reaktionsinerten oder die Reaktion begünstigenden Lösungs- oder Verdünnungsmitteln statt.

Bei den vorstehend genannten Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Va und VIa können beispielsweise folgende Lösungs- oder Verdünnungsmittel Verwendung finden: Ether und etherartige Verbindungen wie Dialkylether (Diethylether, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether usw.), Anisol, Dioxan, Tetrahydrofuran; aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Petrolether; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chlorbenzol, Methylenchlorid, Chloroform, Ethylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachlorethylen; Nitrile wie Acetonitril, Propionitril; N,N-dialkylierte Amide wie Dimethylformamid; Dimethylsulfoxid; Ketone wie Aceton, Diethylketon, Methylethylketon und Gemische solcher Lösungsmittel untereinander.

In der vorliegenden Beschreibung werden unter dem Begriff Helminthen insbesondere parasitische Würmer verstanden, die zu den Phyla Plathelminthes (Cestoden, Trematoden) und Nematelminthes (Nematoden und Verwandte) gehören, also Brandwürmer, Saugwürmer und Rundwürmer des Gastrointestinal-Traktes und anderer Organe (z. B. Leber, Lunge, Niere, Lymphgefäße, Blut, etc.).

Die erfindungsgemäßen neuen Wirkstoffe der Formel I unterscheiden sich strukturell in charakteristischer Weise von den aus der obengenannten Publikation bekannten Barbitursäurederivaten. Dazu wurde überraschenderweise gefunden, daß die neuen Verbindungen ein breites Wirkungsspektrum gegen im Tierorganismus, vor allem in Säugetieren, parasitierende Helminthen wie Nematoden, Cestoden und Trematoden besitzen, wobei ihre Wirkung sich vorzugsweise gegen Nematoden (Rundwürmer) richtet.

Als besonderes Merkmal der Verbindungen der Formel I ist ihre gegenüber Warmblütern überraschend hohe Verträglichkeit hervorzuheben, die sich gegenüber den bekannten Thiobarbitursäurederivaten überlegen macht. Ihre praktische Handhabung bei der Behandlung Wurm-erkrankter Tiere wird dadurch außerordentlich erleichtert, da sie auch in höheren Dosen von dem medikierten Tieren symptomlos vertragen werden.

Die erfindungsgemäßen neuen Wirkstoffe der Formel 1 eignen sich 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, Rotwild, Katzen, Hunden und Geflügel. Sie können den Tieren sowohl als Einzeldosis als auch wiederholt verabreicht werden, wobei die einzelnen Gaben je nach Tierart vorzugsweise zwischen 1 und 20 mg pro kg Körpergewicht betragen. Durch eine protrahierte Verabreichung kann in manchen Fällen eine bessere Wirkung erzielt oder mit geringeren Gesamtdosen auskommen werden.

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 vorgranulierten Materialien 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.

Xylogemische 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 Netzzeigenschaften 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 oder Oel- oder Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, die z. B. aus Kokosnuß- oder Talgöl gewonnen werden können, genannt. Ferner sind auch die Fettsäuremethyltaurinsalze zu erwähnen.

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 kommen auch entsprechende Phosphate wie z. B. Salze des Phosphorsäureesters eines p-Nonylphenol-(4-14)-Ethylenoxyd-Adduktes oder Phospholipide in Frage.

Als nicht-ionische Tenside kommen in erster Linie Polyglykoetherderivate von aliphatischen oder cycloaliphatischen Alkoholen, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren und Alkylphenolen in Frage, die 3 bis 30 Glykoethergruppen 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 Äthylenglykoläthergruppen und 10 bis 100 Propylenglykoethergruppen enthaltenden Polyethylenoxidaddukte an Polypropylenglykol, Äthylendiaminopolypropylenglykol und Alkylpolypropylenglykol mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette. Die genannten Verbindungen enthalten üblicherweise pro Propylenglykoleinheit 1 bis 5 Äthylenglykoleinheiten.

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

Ferner kommen auch Fettsäureester von Polyoxyethylensorbitan wie das Polyethylensorbitan-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, 1980;

Sisley and Wood, „Encyclopedia of Surface Active Agents“,

Chemical Publishing Co., Inc. New York, 1980.

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 andere 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 enthaltenden 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 oder subcutan durchgeführt werden, wobei die Mittel in Form von Lösungen, Emulsionen, Suspensionen (Drenchs), 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, 99,9 bis 1 Gew.-%, insbesondere 99,8 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.

In jedem der erfindungsgemäßen Verfahren zur Schädlingsbekämpfung bzw. der erfindungsgemäßen Schädlingsbekämpfungsmittel können die Wirkstoffe der Formel I in allen tautomeren Formen, deren Mischungen oder in Form ihrer Salze eingesetzt werden.

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 parenteral den Tieren appliziert.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration der Erfindung, ohne sie einzuschränken.

1. Herstellungsbeispiele

1.1 4-(5-Trifluormethylpyridyl-2-oxy)-phenylisocyanat

20,3 g (0,08 Mol) 4-(5-Trifluormethylpyridyl-2-oxy)-anilin werden in 200 ml trockenem Chlorbenzol gelöst, auf –20°C gekühlt und rasch eine Lösung von 3,7 g HCl-Gas in 80 ml trockenem Chlorbenzol zugegeben. Der entstandene Kristallbrei wird auf –30°C gekühlt und in kräftigem Strom ca. 40 g Phosgen innerhalb einer Stunde eingeleitet. Jetzt wird die Phosgenzufuhr gedrosselt und noch eine Stunde bei 20°C, danach im Ölbad eine Stunde bei 110°C gerührt. Zuletzt entsteht eine klare Lösung. Man läßt nun im Stickstoffstrom abkühlen und treibt unter Rühren mit Stickstoff den Phosgenüberschuß aus. Danach wird zuerst unter Normaldruck das Chlorbenzol, danach im Hochvakuum das Isocyanat abdestilliert.

Sdp. 0,03 mbar 105–107°C; Ausbeute >90%.

1.2. 1,3-Dimethyl-5-[4-chlor-2-(2,6-dichlorphenoxy)-phenyl-carbamoyl]-2-thiobarbitursäure**a) 1,3-Dimethyl-5-äthoxycarbonyl-2-thiobarbitursäure**

155 g (0,9 Mol) 1,3-Dimethyl-2-thio-barbitursäure, 88,3 g (1,12 Mol) Pyridin und 9 g 4-Dimethylaminopyridin werden in 660 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Danach werden 102 g (0,94 Mol) Chlorameisensäureäthylester innerhalb einer Stunde zugetropft. Die Mischung wird anschließend 12 Stunden bei 0°C gerührt. Danach läßt man die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und arbeitet sie nach weiteren 7 Stunden folgendermaßen auf. Es werden 600 ml Dichlormethan zugegeben und die Lösung dreimal mit je 1000 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Smp. 90–93°C.

b) 2,5 g (10 mMol) 1,3-Dimethyl-5-äthoxycarbonyl-2-thiobarbitursäure, 2,9 g (10 mMol) 4-Chlor-2-(2,6-dichlorphenoxy)-anilin, 40 ml Äthanol und 3 ml Dimethylformamid werden gemischt und unter Rühren 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann läßt man abkühlen und filtriert das gebildete Kristallisat ab. Es kann nötigenfalls aus einer Mischung von Dioxan und Äthanol umkristallisiert werden.

Smp. 254–257°C.

1.3. 1,3-Dimethyl-5-[4-(5-trifluormethyl-pyridyl-2-oxy)-phenyl-carbamoyl]-2-thiobarbitursäure

2,5 g (10 mM) 1,3-Dimethyl-5-äthoxycarbonyl-2-thiobarbitursäure, 2,55 g (10 mM) 4-(5-Trifluormethyl-pyridyl)-2-oxy-anilin und 5 ml Dimethylformamid werden 6 Stunden bei 118°C gerührt. Danach läßt man abkühlen, verreibt mit Wasser und filtriert das Kristallisat ab. Das Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 156–158°C.

1.4. 1-Methyl-3-äthyl-5-[4-chlor-2-(4-chlorphenoxy)-phenyl-carbamoyl]-2-thiobarbitursäure

3,4 g (20 mMol) 1-Methyl-3-äthyl-2-thiobarbitursäure werden in 80 ml Xylol suspendiert. Man gibt 1 g (8 mMol) Triäthylamin hinzu, erwärmt auf 40°C und tropft unter Rühren bei 40°C 5,6 g (20 mMol) 4-Chlor-2-(4-chlorphenoxy)-phenylisocyanat, gelöst in 30 ml Xylol, dazu. Man rührt noch 2 Stunden bei 40°C und läßt dann abkühlen. Dann gibt man 50 ml 2 N HCl hinzu, filtriert das ausgefallene Kristallisat ab und wäscht mit Wasser. Nach dem Trocknen bei 80°C erhält man ein Produkt vom Smp. 250–251°C.

1.5. 1,3-Dimethyl-5-[4-chlor-2-(2,6-dichlor-phenoxy)-phenyl-carbamoyl]-2-thiobarbitursäure

15,5 g (0,09 Mol) 1,3-Dimethyl-2-thiobarbitursäure, 8,8 g (1,1 Mol) Pyridin und 0,9 g 4-Dimethylaminopyridin werden in 65 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Danach werden 10,2 g (0,094 Mol) Chlorameisensäureäthylester innerhalb einer Stunde zugetropft. Die Mischung wird noch 12 Stunden bei 0°C, danach 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird weitgehend abgedampft, 26,1 g (0,09 Mol) 4-Chlor-2-(2,6-dichlorphenoxy)-anilin, gelöst in 360 ml Äthanol und 30 ml Dimethylformamid, hinzugegeben und unter Rühren 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach läßt man abkühlen, filtriert das entstandene Kristallisat ab und kristallisiert nötigenfalls aus Dioxan/Äthanol um. Smp. 254–257°C.

1.6. 1,3-Dimethyl-5-[4-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-2,6-dimethylphenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure

a) 6,4 g (0,02 Mol) 2,6-Dimethyl-4-(2-chlor-4-trifluormethylphenoxy)-benzoesäure werden in 50 ml Aceton bei 0°C mit 2,7 g (0,025 Mol) Chlorameisensäureäthylester und danach innerhalb von 15 Min. mit 2,2 g (0,022 Mol) Triäthylamin versetzt. Danach werden, ebenfalls bei 0°C, 2,0 g (0,03 Mol) Natriumazid, gelöst in 7 ml Wasser, zugegeben. Man rührt noch 3 Stunden bei 0°C und schüttet das Gemisch dann auf 100 ml Eiswasser. Es wird mit Toluol extrahiert und die Toluolphase mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Toluolphase enthält das Produkt 2,6-Dimethyl-4-(2-chlor-4-trifluormethylphenoxy)-benzoylazid.

b) 3,44 g (0,02 Mol) 1,3-Dimethyl-2-thiobarbitursäure und 2,0 g (0,02 Mol) Triäthylamin werden in 40 ml Toluol gelöst und auf 90°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird die gesamte in der Stufe a) erhaltene Toluollösung des 2,6-Dimethyl-4-(2-chlor-4-trifluormethylphenoxy)-benzoylazids zugetropft. Die Zutropfgeschwindigkeit richtet sich nach der Stärke der Stickstoffentwicklung. Nach beendetem Zutropfen erhöht man die Temperatur bis zum Rückfluß und kocht, bis kein Stickstoff mehr entweicht. Man läßt dann abkühlen, filtriert den Niederschlag ab und wäscht mit wenig Äthanol nach. Das so gebildete Thiobarbitursäuretriäthylammoniumsalz wird in 1 N HCl suspendiert, abfiltriert und danach gründlich mit Wasser gewaschen. Man erhält das Endprodukt. Smp. 171–173°C.

1.7. 1,3-Dimethyl-5-[3-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-4-methoxy-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure

a) In einem Sulfierkolben mit Wasserabscheider wird ein Gemisch von 33,6 g (0,2 Mol) 3-Hydroxy-4-methoxybenzoesäure und 26,8 g (0,4 Mol) Kaliumhydroxid (85%) in 200 ml Dimethylsulfoxid bei 140°C entwässert. Nach Abdestillieren des Toluols wird das Gemisch auf 90°C abgekühlt und mit 43 g (0,2 Mol) 3,4-Dichlorbenzotrifluorid, 1,1 g Kaliumjodid und 0,2 g Kupferspäne in 20 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Das Gemisch wird 30 Stunden lang auf 150°C gehalten und dann das Lösungsmittel im Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 250 ml Wasser gelöst, abfiltriert, mit 100 ml 2 N HCl in 200 g Eis angesäuert, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen unter Vakuum bei 80°C erhält man 58 g 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-4-methoxybenzoesäure.

Smp. 162–165°C.

b) 6,4 g (0,02 Mol) 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-4-methoxybenzoesäure werden in 50 ml Aceton bei 0°C mit 2,7 g (0,025 Mol) Chlorameisensäureäthylester und danach innerhalb von 15 Min. mit 2,2 g (0,022 Mol) Triäthylamin versetzt. Danach werden, ebenfalls bei 0°C, 2,0 g (0,03 Mol) Natriumazid, gelöst in 7 ml Wasser, zugegeben. Man rührt noch 3 Stunden bei 0°C und schüttet das Gemisch dann auf 100 ml Eiswasser. Es wird mit Toluol extrahiert und die Toluolphase mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Toluolphase enthält das Produkt 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-4-methoxybenzoylazid.

c) 3,44 g (0,02 Mol) 1,3-Dimethyl-2-thiobarbitursäure und 2,0 g (0,02 Mol) Triäthylamin werden in 40 ml Toluol gelöst und auf 90°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wird die gesamte in der Stufe b) erhaltene Toluollösung des 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-4-methoxybenzoylazids zugetropft. Die Zutropfgeschwindigkeit richtet sich nach der Stärke der Stickstoffentwicklung. Nach beendetem Zutropfen erhöht man die Temperatur bis zum Rückfluß und kocht, bis kein Stickstoff mehr entweicht. Man läßt dann abkühlen, filtriert den Niederschlag ab und wäscht mit wenig Äthanol nach. Das so gebildete Thiobarbitursäuretriäthylammoniumsalz wird in 1 N HCl suspendiert, abfiltriert und danach gründlich mit Wasser gewaschen. Man erhält das Endprodukt. Smp. 165–168°C.

1.8. 1,3-Dimethyl-5-[3-(3,5-dichlor-pyridyl-2-oxy)-4-methoxyphenyl-carbamoyl]-2-thiobarbitursäure

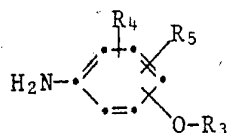
a) In einem Sulfierkolben mit Wasserabscheider wird ein Gemisch von 14,0 g (0,1 Mol) 5-Amino-2-methoxy-phenol und 6,7 g (0,1 Mol) Kaliumhydroxid (85%) in 100 ml Toluol und 100 ml Dimethylsulfoxid bei 150°C entwässert. Nach 3 Stunden wird das Toluol abdestilliert, anschließend das Gemisch auf 80°C abgekühlt und mit 18,2 g (0,1 Mol) 2,3,5-Trichlorpyridin in 25 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden bei 120°C gerührt, abgekühlt, mit 5 ml Essigsäure versetzt und im Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser und 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase liefert 28 g 3-(3,5-Dichlor-pyridyl-2-oxy)-4-methoxy-anilin als erstarrendes Öl. Smp. 95–105°C.

b) 3,7 g (15 mM) 1,3-Dimethyl-5-äthoxycarbonyl-2-thiobarbitursäure, 4,3 g (15 mM) 3-(3,5-dichlor-pyridyl-2-oxy)-4-methoxy-anilin und 13 ml Dimethylformamid werden 20 Stunden bei 60°C gerührt. Danach läßt man abkühlen, verreibt mit Wasser und filtriert das Kristallisat ab. Das Rohprodukt wird in Äthanol suspendiert und abgenutscht. Smp. 179–180°C.

1.9. 1,3-Dimethyl-5-[4-(2-chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-3-methoxy-phenylcarbamoyl]-2-thiobarbitursäure

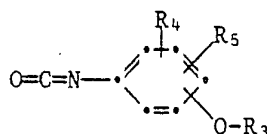
3,7 g (15 mM) 1,3-Dimethyl-5-äthoxycarbonyl-2-thiobarbitursäure, 4,8 g (15 mM) 4-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-3-methoxy-anilin und 13 ml Dimethylformamid werden 20 Stunden bei 60°C gerührt. Danach läßt man abkühlen, verreibt mit Wasser und filtriert das Kristallisat ab. Das Rohprodukt wird in Äthanol suspendiert und abgenutscht. Smp. 178–182°C.

Tabelle 1: Verbindungen der Formel



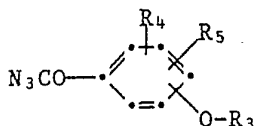
Verb. Nr.	R ₄	R ₅	-OR ₃	physikal. Konst. (°C) (mbar)
3.1	H	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (3)	ölig
3.2	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Sdp. 126/0.01
3.3	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-C ₆ H ₃ -Cl(3)-CF ₃ (4)	Sdp. 135/0.01
3.4	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-C ₆ H ₃ -Cl(2)-CF ₃ (4)	Smp. 104–106
3.5	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Sdp. 127/0.01
3.6	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (3)	Sdp. 140/0,02
3.7	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-C ₆ H ₃ -Cl(3)-CF ₃ (4)	Sdp. 145–150/0.01
3.8	H	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Smp. 77–79
3.9.	2-CH ₃	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Smp. 120/0.01
3.10	H	H	4-O-Pyridyl(2)-CF ₃ (5)	ölig
3.11	H	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl(3)-CF ₃ (5)	Sdp. 133–135/0.03
3.12	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-Pyridyl(2)-CF ₃ (5)	Sdp. 121–126/0.02
3.13	H	H	4-O-Pyridyl(2)-NO ₂ (3)	Smp. 110–112
3.14	H	H	4-O-Pyridyl(2)-NO ₂ (5)	ölig
3.15	H	H	4-O-C ₆ H ₃ -CF ₃ (3)-NO ₂ (4)	ölig
3.16	H	H	4-O-C ₆ H ₃ -CF ₃ (2)-NO ₂ (4)	ölig
3.17	H	H	4-O-C ₆ H ₃ -CF ₃ (4)-NO ₂ (2)	ölig
3.18	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-C ₆ H ₃ -CF ₃ (4)-NO ₂ (2)	ölig
3.19	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-Pyridyl(2)-CF ₃ (5)	Sdp. 125–127/0.04
3.20	H	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl ₂ (3,5)	Smp. 72–74
3.21	4-OCH ₃	H	3-O-Pyridyl(2)-Cl ₂ (3,5)	Smp. 100–105
3.22	3-OCH ₃	H	4-O-C ₆ H ₃ -Cl(2)-CF ₃ (4)	ölig
3.23	H	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl(5)-F(3)	
3.24	3-OCH ₃	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl(5)-F(3)	
3.25	4-OCH ₃	H	3-O-Pyridyl(2)-Cl(5)-F(3)	

Tabelle 2: Verbindungen der Formel



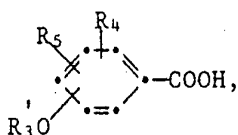
Verb. Nr.	R ₄	R ₅	-OR ₃	physikal. Konst. (°C) (mbar)
5.1	H	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (3)	ölig
5.2	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Sdp. 118/0.03
5.3	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Sdp. 123/0.2
5.4	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (3)	Sdp. 107–110/0.05
5.5	H	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Sdp. 118–120/0.08
5.6	H	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl(3)-CF ₃ (5)	ölig
5.7	H	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl ₂ (3,5)	Smp. 65–66

Tabelle 3: Verbindungen der Formel



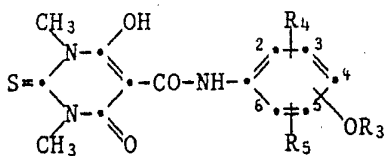
Verb. Nr.	R ₄	R ₅	-OR ₃	physikal. Konst. [°C]
6.1	4-OCH ₃	H	3-O-Pyridyl(2)-Cl ₂ (3,5)	
6.2	4-OCH ₃	H	3-O-C ₆ H ₃ -Cl(2)-CF ₃ (4)	
6.3	3-OCH ₃	H	4-O-C ₆ H ₃ -Cl(2)-CF ₃ (4)	

Als Beispiele für Benzoesäure-Derivate der Formel



welche sich zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI eignen, seien 3-(3,5-Dichlor-pyridyl-2-oxy)-4-methoxy-benzoesäure (Smp. 217–218°C) und 3-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)4-methoxy-benzoesäure (Smp. 162–165°C; Beispiel 1.7 a) und 4-(2-Chlor-4-trifluormethyl-phenoxy)-3-methoxy-benzoesäure (Smp. 174–176°C) genannt.

Tabelle 4: Verbindungen der Formel



Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	-OR ₃	physikal. Konst. [°C]
1.1	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	2-O-C ₆ H ₃ -Cl ₂ (2,6)	Smp. 254–257
1.2	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	2-O-C ₆ H ₄ -F(4)	Smp. 244–247
1.3	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-C ₆ H ₄ -(CH ₂ CN)(3)	Smp. 167–170
1.4	CH ₃	CH ₃	3-Cl	5-Cl	4-O-Pyridyl(2)-Cl(3)-CF ₃ (5)	Smp. 231–233
1.5	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (3)	Smp. 148–149
1.6	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Smp. 183–184
1.7	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-C ₆ H ₃ -Cl(2)-CF ₃ (4)	Smp. 171–173
1.8	CH ₃	CH ₃	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Smp. 162–163
1.9	CH ₃	CH ₃	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (3)	Smp. 111–113
1.10	CH ₃	CH ₃	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-C ₆ H ₃ -Cl(3)-CF ₃ (4)	Smp. 130–136
1.11	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Smp. 165–170
1.12	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	H	4-O-C ₆ H ₄ -CF ₃ (4)	Smp. 168–176
1.13	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-Pyridyl(2)-CF ₃ (5)	Smp. 156–158
1.14	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-Pyridyl(2)-CF ₃ (5) · N(C ₂ H ₅) ₃	Smp. 102–105
1.15	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl(3)-CF ₃ (5)	Smp. 153–154
1.16	CH ₃	CH ₃	2-C ₃ H ₇ iso	H	4-O-Pyridyl(2)-CF ₃ (5)	Smp. 189–190
1.17	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-Pyridyl(2)-NO ₂ (3)	Smp. 210–213
1.18	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-Pyridyl(2)-NO ₂ (5)	Smp. 198–200
1.19	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-C ₆ H ₃ -CF ₃ (3)-NO ₂ (4)	Smp. 187–189
1.20	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-C ₆ H ₃ -CF ₃ (2)-NO ₂ (4)	Smp. 193–195
1.21	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-C ₆ H ₃ -CF ₃ (4)-NO ₂ (2)	Smp. 173–174
1.22	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-C ₆ H ₃ -CF ₃ (4)-NO ₂ (2)	Smp. 172–174
1.23	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃	4-O-Pyridyl(2)-CF ₃ (5)	Smp. 210–211
1.24	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl ₂ (3,5)	Smp. 177–178
1.25	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl(5)-F(3)	Smp. 185–187
1.26	CH ₃	CH ₃	H	H	4-O-Pyridyl(2)-F ₂ (3,5)	
1.27	CH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	H	3-O-Pyridyl(2)-Cl ₂ (3,5)	Smp. 179–180
1.28	CH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl ₂ (3,5)	Smp. 179–180
1.29	CH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	H	3-O-C ₆ H ₃ -Cl(2)-CF ₃ (4)	Smp. 165–168
1.30	CH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	H	4-O-C ₆ H ₃ -Cl(2)-CF ₃ (4)	Smp. 178–182
1.31	CH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl(3)-CF ₃ (5)	Smp. 205–207
1.32	CH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	H	3-O-Pyridyl(2)-Cl(3)-CF ₃ (5)	Smp. 195–197

Verb. Nr.	R ₁	R ₂	R ₄	R ₅	-OR ₃	physikal. Konst. [°C]
1.33	CH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	H	4-O-Pyridyl(2)-Cl(5)-F(3)	Smp. 170-172
1.34	CH ₃	CH ₃	4-OCH ₃	H	3-O-Pyridyl(2)-Cl(5)-F(3)	Smp. 186-189
1.35	CH ₃	CH ₃	3-OCH ₃	H	4-O-Pyridyl(2)-CF ₃ (5)	Smp. 143-145

2. Formulierungsbeispiele (% = Gewichtsprozent)

2.1. Emulsions-Konzentrate

	a)	b)	c)
Wirkstoff aus Tabelle 4	25 %	40 %	50 %
Ca-Dodecylbenzolsulfat	5 %	8 %	6 %
Ricinusöl-polyethylenglykolether (36 Mol Ethylenoxid)	5 %	-	-
Tributylphenol-polyethylenglykolether (30 Mol Ethylenoxid)	-	12 %	4 %
Cyclohexanon	-	15 %	20 %
Xylolgemisch	65 %	25 %	20 %

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

2.2. Emulsions-Konzentrate

	a)	b)	c)
Wirkstoff aus Tabelle 4	10 %	8 %	60 %
Octylphenolpolyethylenglykolether (4-5 Mol Ethylenoxid)	3 %	3 %	2 %
Ca-Dodecylbenzolsulfonat	3 %	4 %	4 %
Ricinusölpolyglykolether (35 Mol Ethylenoxid)	4 %	5 %	4 %
Cyclohexanon	30 %	40 %	15 %
Xylolgemisch	50 %	40 %	15 %

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

2.3. Suspensions-Konzentrat

Wirkstoff aus Tabelle 4	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.

2.4. In Wasser dispergierbare Pulvermischungen

	a)	b)	c)
Wirkstoff aus Tabelle 4	25 %	50 %	75 %
Na-Ligninsulfonat	5 %	5 %	-
Ölsäure	3 %	-	5 %
Na-Diisobutyl-naphthalinsulfonat	-	6 %	10 %
Octylphenolpolyethylenglykolether (7-8 Mol Ethylenoxid)	-	2 %	-
Hochdisperse 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.

2.5. Stäubemittel

	a)	b)
Wirkstoff der Tabelle 4	2 %	5 %
Hochdisperse Kieselsäure	1 %	5 %
Talkum	97 %	-
Kaolin	-	90 %

Durch inniges Vermischen der Trägerstoffe mit dem Wirkstoff und Vermahlen des Gemisches erhält man gebrauchsfertige Stäubemittel.

2.6. Granulat

	a)	b)
Wirkstoff der Tabelle 4	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.

2.7. Granulat

Wirkstoff aus Tabelle 4	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.

2.8. Granulat

Wirkstoff aus Tabelle 4	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.

2.9. Tabletten bzw. Boli

I Wirkstoff der Tabelle 4	33,00 %
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 wird in Wasser eingerührt. Nachdem das Material gequollen ist, wird Kieselsäure eingerührt und das Gemisch homogen suspendiert. Wirkstoff und Maisstärke werden gemischt. In dieser Mischung wird die wässrige Suspension eingearbeitet und zu einem Teig geknetet. Die so erhaltene Masse wird durch ein 12M-Sieb granuliert und getrocknet.

II Alle 4 Hilfsstoffe werden gut gemischt.

III Die gemäß I und II erhaltenen Vormischungen werden gemischt und zu Tabletten oder Boli verpreßt.

3. Biologische Beispiele

Die anthelmintische Wirksamkeit wird 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 mit nur 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 sezirt. 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.

In diesem Test wird mit Verbindungen der Formel I eine starke Reduzierung des Nematodenbefalls erzielt. So wird beispielsweise beim Einsatz von 20 mg Wirksubstanz pro kg Körpergewicht mit den nachfolgenden Verbindungen eine Reduzierung des Nematodenbefalls um mindestens 90% bewirkt: 1.2, 1.5, 1.7, 1.9, 1.11, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16, 1.19, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24, 1.27, 1.28, 1.29 und 1.30. Dieses Ergebnis wird bei einzelnen Verbindungen auch noch mit weiter herabgesetzter Dosis, beispielsweise mit 12 mg Wirksubstanz pro kg Körpergewicht oder noch geringeren Mengen an Wirksubstanz, erreicht.

3.2. Versuch an mit Cestoden wie *Moniezia benedeni* infizierten Schafen

Der Wirkstoff wird in Form einer Suspension mit einer Magensonde oder durch Pansen-Injektion Schafen verabreicht, die vorher mit Cestoden wie *Moniezia benedeni* artifiziell infiziert wurden. Pro Versuch resp. pro Dosis werden 3 Tiere verwendet. Jedes Schaf wird mit nur einer einzigen Dosis behandelt.

Sieben bis zehn Tage nach der Behandlung werden die Schafe getötet und sezirt. 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. In diesem Versuch bewirken Wirkstoffe aus der Tabelle 4, wie beispielsweise die Verbindungen Nr. 1.15, 1.20 und 1.21 bei Dosen von weniger als 20 mg/kg Körpergewicht eine 90%ige Reduktion des Cestodenbefalls.

3.3. 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* artifiziell infiziert wurden. Pro Versuch resp. pro Dosis werden 3 Tiere verwendet. Jedes Tier wird mit nur 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.

Drei bis vier Wochen nach der Behandlung werden die Schafe getötet und seziiert. Die Auswertung erfolgt durch das Auszählen der nach der Behandlung in den Gallengänge 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.

In diesem Versuch zeigen Wirkstoffe aus der Tabelle 4 bei Dosen von weniger als 20 mg/kg Körpergewicht eine mindestens 95%ige Wirksamkeit gegen *Fasciola hepatica*. Unter diesen Wirkstoffen ist die Verbindung Nr. 1.11 bei 12 mg/kg Körpergewicht voll wirksam gegen *Fasciola hepatica*.