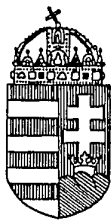


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

207 332 B

(21) A bejelentés száma: 6211/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 09. 25.
(30) Elsőbbségi adatok:
03482/89 1989. 09. 26. CH

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 513/04
A 61 K 31/425

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 03. 29. SZKV 93/03

(72) Feltalálók:

dr. Maienfisch, Peter, Aesch (CH)
dr. Hildenbrand, Christof, Bazel (CH)
dr. Gehret, Jean-Claude, Aesch (CH)

(73) Szabadalmaz:

Ciba-Geigy Ag., Bazel (CH)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54) Eljárás anthelmintikus benzotiazolok és ezeket tartalmazó készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány anthelmintikus hatású (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R₁ halogénatom vagy –SR általános képletű csoport, amelyben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent;
R₂ hidrogénatom vagy halogénatom;
R₃ hidrogénatom;
R₄ hidrogénatom;
R₅ hidrogénatom vagy halogénatom;
R₆ hidrogénatom;
R₇ halogénatom;
R₈ hidrogénatom;

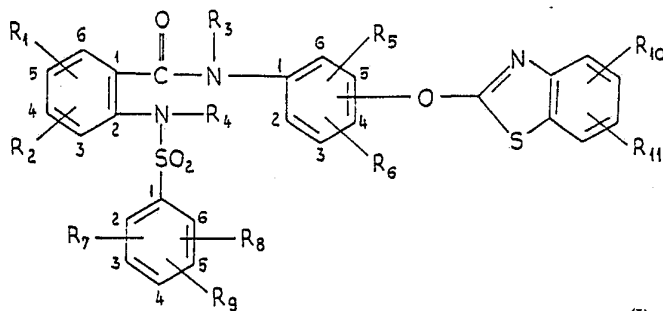
R₉ hidrogénatom;

R₁₀ hidrogénatom, halogénatom trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy nitrocsoport;

R₁₁ hidrogénatom, halogénatom, 1–2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1–2 szénatomos alkoxycsoport; vagy

R₁₀ és R₁₁ együtt –O(CH₂)₂O– képletű hidat képez, mimellett a benzotiazolil-csoport 4. helyzetű – és

fiziológiásan elviselhető sóik, valamint az ezeket tartalmazó anthelmintikus szerek előállítására vonatkozik.



(I)

A találmány új, anthelmintikus hatású helyettesített antranilsavszármazékok és az új hatóanyagokat tartalmazó anthelmintikus, melegvérűek, különösen emlősök és előnyösen házi- és haszonállatok esetében alkalmazható féregellenes, különösen fonálférgek, galandférgek és mótelyek (szívóférgek) ellen hatásos szerek előállítására vonatkozik.

Az új antranilsavszármazékok, beleértve a fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóikat, az (I) általános képlettel jellemezhetők, amelyben

R₁ halogénatom vagy -SR általános képletű csoport, amelyben R 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R₂ hidrogénatom vagy halogénatom;

R₃ hidrogénatom;

R₄ hidrogénatom;

R₅ hidrogénatom vagy halogénatom;

R₆ hidrogénatom;

R₇ halogénatom;

R₈ hidrogénatom;

R₉ hidrogénatom;

R₁₀ hidrogénatom, halogénatom trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy nitrocsoport;

R₁₁ hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxicsoport; vagy

R₁₀ és R₁₁ együtt egy -O(CH₂)₂O- képletű hidat képez, mimellett a benzotiazolil-csoport 4. helyzetű.

Az alkilcsoport mint önálló csoport vagy mint más szubsztituens része a leírásban megadott szénatomszámtól függően egyenes vagy elágazó láncú csoportokat jelent, amilyen például a metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, terc-butil-, izobutil-, stb. A halogén-alkil-csoport az egyszerű halogénezett alkilcsoporttól a perhalogénezett alkilcsoportig különféle csoportokat, így például klór-metil-, diklór-metil-, triklór-metil-, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, bróm-metil-, dibrom-metil-, tribrom-metil-, jód-metil-, trijód-metil-, klór-fluor-metil-, klór-bróm-metil-, fluor-bróm-klór-metil-, penta-fluor-etil-, 2-klór-etil-, 1-klór-etil-, pentaklór-etil-, 1-fluor-2-diklór-etil-csoportot, előnyösen trifluor-metil-csoportot jelent. A halogénatom itt és a következőkben fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom, mindenekelőtt azonban klóratom.

Az (I) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik azok a vegyületek, amelyekben

R₁ 4-helyzetű halogénatom, különösen 4-helyzetű klóratom;

R₂ hidrogénatom és a többi helyettesítő az (I) általános képletre megadott jelentésű.

Előnyösen továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R₁ halogénatom vagy metil-tio-csoport, előnyösen 4-helyzetű halogénatom, különösen 4-helyzetű klóratom;

R₂ hidrogénatom vagy halogénatom, előnyösen 5-helyzetű halogénatom, különösen 5-helyzetű klóratom;

R₃ hidrogénatom;

R₄ hidrogénatom;

R₅ hidrogénatom vagy halogénatom;

R₆ hidrogénatom;

R₇ halogénatom;

5 R₈ hidrogénatom;

R₉ hidrogénatom;

R₁₀ halogénatom; és

R₁₁ hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületek egyes előnyös

10 képviselői közé a következők tartoznak:

5-klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid];

5-klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-fluor-5-(vagy 7)-klór-benzotiazolil-2-oxi)-anilid];

15 5-klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-klór-benzotiazolil-2-oxi)-anilid];

3,5-diklór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid];

valamint a

20 4-klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid].

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti új, (I) általános képletű vegyületek meglepő módon igen kedvező hatásspektrumot mutatnak állati parazita férgekkel szemben, különösen olyanokkal szemben, amelyek a melegvérűekben, különösen az emlősökben élősködnének. Az (I) általános képletű vegyületek fonálférgekkel, galandférgekkel és szívóférgekkel szemben jó eredménnyel alkalmazhatók. Emellett ezen vegyületek azzal is kitűnnek, hogy a benzimidazollal szemben, különösen a tiabendazollal szemben rezisztens férgek esetében is hatásosak [a tiabendazol kémiai neve: 2-(ti-azol-4-il)-benzimidazol].

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

35 a) egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű benzolszulfonsav-halogeniddel reagáltatunk [A reakcióvázlat]; vagy

40 b) egy (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk [B reakcióvázlat],

az R₁-R₁₁ szubsztituensek a (II), (III), (IV) és (V) általános képletekben az (I) általános képletre megadott jelentésűek, a (III) általános képletben X halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, különösen klóratom és a (IV) általános képletben A halogénatom (előnyösen klór- vagy brómatom), hidroxicsoport vagy egy aminocsoporttal reakcióba lépő alkalmas kilepőcsoport.

50 A (II) és (III) valamint a (IV) és (V) általános képletű vegyületek reakciójához bázisként például tercier amint, így trietil-amint, trimetil-amint, tripropil-amint, N-metil-piperidint, 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktánt, piridint és piridinbázisokat, így 4-dimetil-aminopiridint, 4-pirrolidil-amino-piridint, pikolint, lutidint, valamint alkáliföldfém- vagy előnyösen alkálifémek kevés szénatomos alkanolokkal képezett alkoholátját, így nátrium- vagy kálium-metanolátot, -propanolátot, -etanolátot, -n-butanolátot, -izobutanolátot vagy -terc-butanolátot használhatunk. Előnyös bázis a piridin.

Oldó- vagy hígítószerként a következő aprotikus oldószerek jöhetnek szóba: alifás és aromás szénhidrogének, így a benzol, toluol, xilol, petroléter; halogénezett szénhidrogének, így a klór-benzol, metilén-klorid, etilén-klorid, kloroform, szén-tetraklorid, tetraklór-etilén; éter és éterszerű vegyületek, így dialkil-éterek, például dietil-éter, diizopropil-éter, (terc-butil)-metil-éter, anizol, dioxán, tetrahidrofurán; nitrilek, például acetonitril, propionitril; N,N-alkilezett amidok, így dimetil-formamid; dimetil-szulfoxid; ketonok, így acetone, dietil-keton, metil-etil-keton és az ilyen oldószerek elegyei. Néhány esetben maga a bázis is szolgálhat oldószerként.

A reakció-hőmérséklet általában -20 és $+150$ °C között, előnyösen 0 és 100 °C között változik. Abban az esetben, ha a (IV) általános képletben A hidroxicsoporthoz tartozó kondenzálószer, például diciklohexil-karbodiimidet is használhatunk.

A leírt előállítási eljárások, beleértve minden részlepet, a jelen találmány fontos részét képezik.

A (II) általános képletű vegyületek és ezeknek a vegyületeknek a sói a végtermékek alakíthatók.

A (II) általános képletű vegyületek több eljárással is előállíthatók, így például egy (VI) általános képletű vegyületből, amelyet

- i) egy alkalmas hidrogénező katalizátor jelenlétében hidrogénezünk, vagy
- ii) kémiai redukálunk, vagy
- iii) egy (VII) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk [C] reakcióvázlat], a képletekben az R_1 – R_{11} helyettesítők jelentése az (I) általános képletre megadott.

Az (i) és (ii) reakciókat normál nyomáson és előnyösen valamely közömbös oldószer vagy hígítószer jelenlétében, különösen a fentebb megnevezett éterek vagy éterszerű vegyületek valamelyikében, egy ésterben, így etil-acetátban, propil-acetátban vagy butil-acetátban vagy egy alkoholban, például alkanolokban, így metanolban, etanolban, propanolban stb. végezzük. Általában 0 és 80 °C, előnyösen 10 és 50 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

Az (i) eljárásban katalizátorként például szénhordozós ródiump-katalizátort vagy Raney-nikkelt használunk.

Az (ii) szerinti kémiai redukciót például Sn(II)-klorid/HCl rendszerben hajthatjuk végre.

Az (iii) reakciót előnyösen valamely poláros, közömbös szerves oldószer, például N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid, dioxán, butanon, tetrahidrofurán vagy dimetoxi-etán jelenlétében végezzük, és a reakció-hőmérséklet -10 és $+150$ °C, előnyösen 0 és 100 °C között változik.

A (VI) általános képletű vegyületek újak. Ezek úgy állíthatók elő, hogy egy (VIII) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk [D] reakcióvázlat], a (VIII) általános képletben A hidroxicsoporthoz tartozó kondenzálószer, például halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, vagy egy aktivált étercsoport, például alkoxi-karbonil-oxi-csoport. Ezt a reakciót előnyösen egy közömbös szerves oldószerben, például

ul benzolban, toluolban, metilén-kloridban, éterben, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, tetrahidrofuránban, acetonitrilben vagy acetoneban, célszerűen valamely bázis, így trietil-amin, piridin vagy pikolin jelenlétében végezzük, előnyösen -20 és 150 °C, célszerűen 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk. Amennyiben A hidroxicsoporthoz tartozó kondenzálószer, például diciklohexil-karbodiimid jelenlétében is lejárthatjuk.

Az (V) általános képletű vegyületek ismertek, vagy például egy (IX) és egy (X) általános képletű vegyület reakciójával előállíthatók, a képletekben R_3 , R_5 , R_6 , R_{10} és R_{11} jelentése az (I) általános képletre megadott és Q egy szokásos kilépőcsoport. A reakció-hőmérséklet 0 és 200 °C, előnyösen 10 és 150 °C között változik, és a reakciót poláros közömbös oldószerben, így N,N-dimetil-formamidban, N,N-dimetil-acetamidban, előnyösen dimetil-szulfoxidban végezzük, valamely szerves bázis, így nátrium-karbonát, kálium-karbonát, előnyösen kálium-hidroxid jelenlétében. A reakcióban keletkező vizet valamely vívszer, például metilén-klorid, toluol vagy benzol segítségével távolíthatjuk el a reakcióelegyből.

A (X) általános képletben Q egy szokásos kilépőcsoportot, például halogénatomot, különösen klór-, bróm- vagy jódatomot, szulfonil-oxi-csoportot, különösen benzol-szulfonil-oxi-, p-toluol-szulfonil-oxi- vagy kevés szénatomos alkil-szulfonil-oxi-csoportot, előnyösen mezil-oxi-csoportot jelent.

A (VII) általános képletű vegyületekhez előnyösen egy (XI) általános képletű vegyület oxidációjával jutunk.

Ez az előállítási eljárás a 2925175 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásból és az Angewandte Chemie 92, 196 (1980) irodalmi helyen megjelent cikkből ismert.

A (XI) általános képletű vegyületek és előállítási eljárásaik ismertek, és a szakember által ismert módszerek valamelyikével előállíthatók (ld. Houben-Weyl, 7/4. kötet, 5. és következő oldalak).

Az olyan (IV) általános képletű vegyületekhez, amelyekben A hidroxicsoporthoz tartozó kondenzálószer, úgy juthatunk, hogy egy (XII) vagy (XIII) általános képletű vegyületet, amelyekben B metoxi- vagy etoxicsoporthoz tartozó kondenzálószer, elszáponosítunk.

Az említett elszáponosítás előnyösen szerves bázissal, például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal oldószer, így víz és/vagy alkohol, előnyösen metanol vagy etanol jelenlétében (ld. Houben-Weyl, 9. kötet, 609. és következő oldalak) történhet.

Azokat a (IV) általános képletű vegyületeket, amelyekben A reakcióképes kilépőcsoport, például az A helyén hidroxicsoporthoz tartozó kondenzálószer, például az (IV) általános képletű vegyületekből a szakember által ismert módon állíthatjuk elő.

A (XII) általános képletű vegyületek újak.

A (XII) és (XIII) általános képletű vegyületeket úgy kaphatjuk, hogy egy (XIV) általános képletű vegyületet, amelyben B, R_1 és R_2 jelentése a fenti, egy (III)

általános képletű vegyülettel reagáltatunk, és amennyiben a (XIV) általános képletű vegyület a 3-helyzetben helyettesítőt tartalmaz, a (XII) és (XIII) általános képletű vegyület keveréke keletkezhet, főképpen azonban a (XII) általános képletű szulfonimid képződik. Ha a (XIV) általános képletű vegyület 3-helyzete szabad, akkor majdnem kizárólag (XIII) általános képletű vegyületet kapunk.

Az említett reakciókat előnyösen az A) reakciónál ($\text{II} + \text{III} \rightarrow \text{I}$) megadott körülmények között végezzük. A (XIV) általános képletű vegyületeket analóg eljárással, például a Tetrahedron 33, 217 (1977) irodalmi helyen vagy a 3001579 számú német szövetségi közvéleménykutatási szabaddalmi leírásban ismertetett módon kaphatjuk.

A (III), (VIII), (X), (XI), (XIII) és (XIV) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek vagy az ismeretekhez hasonló módon állíthatók elő.

A találmány egy, az állatok parazita férgekkel szemben való megelőző védelmi eljárására is kiterjed, amely szerint az (I) általános képletű hatóanyagot, illetve hatóanyagot tartalmazó készítményt a takarmányhoz vagy itatóvízhez adható adalék formájában vagy szilárd vagy folyékony formában orálisan, injekciálva az állatnak beadjuk vagy lemosószer formájában az állatra felvisszük.

A melegvérűekben előforduló endoparaziták, nevezetesen a férgek nagy károkat okoznak. Azok az állatok, amelyeken ezek a paraziták megtelepednek, nemcsak hogy lassan növekednek, hanem fiziológiailag is jelentősen károsodnak, ami elhulláshoz is vezethet. Ezért nagy jelentősége van olyan gyógyszerek kifejlesztésének, amelyek a férgek és fejlődési stádiumaik elleni küzdelemre, valamint ezen paraziták megtelepedésének megelőzésére használhatók. Különösen veszélyesek azok a féregbetegségek, amelyeket a gyomorbéltraktusban és más szervekben élősködő fonálférgek, galandférgek és szívóférgek okoznak, és amelyek elsősorban a kérődzőknél, így juhoknál, marháknál és kecskéknel, valamint lovaknál, sertéseknél, szarvasoknál, kutyáknál, macskáknál és szárnyasoknál fordulnak elő.

A férgek által előidézett megbetegedések krónikus és mindenekelőtt járványszerű fellépésük a csordákban jelentős károkat okozhat. Ez többek között a teljesítménycsökkenésben, az ellenállóság gyengülésében és a megnövekedett elhullásban jut kifejezésre. A féregbetegség elleni küzdelem és a betegség megelőzése ezért elsőrendű feladatnak számít annak érdekében, hogy az ilyen fajta, mindenekelőtt nemzetgazdasági szempontból jelentős károkat elkerüljük vagy csökkentjük.

A jelen leírásban a „ férgek ” fogalom különösen parazita férgeseket jelent, amelyek a laposférgek (Plathelminthes) törzsébe tartoznak, ilyenek a galandférgek (Cestodea) és a mótelyférgek (trematoda), és a fonálférgek (nematódák és rokonaik), valamint a gasztrointesztinális szakasz és más szervek (például máj, tüdő, vese, nyirokerek, vér stb.) galandférges, szívóférges és hengeresférges. Noha egész sor anthel-

mintikus hatású anyag ismert, amelyeket a különböző féregfajok elleni küzdelemre ajánlottak, ezek azonban nem teljesen kielégítőek, vagy azért, mert az elviselhető dózisban a hatásspektrumuknak megfelelően nem tudnak hatni, vagy mert a terápiásan hatásos dózis nem kívánt mellékhatásokat vagy tulajdonságokat mutat. Ebben az összefüggésben a napjainkban egyes meghatározott hatóanyagcsoportokkal szemben fellépő fokozott rezisztencia is egyre jelentősebb szerepet játszik. Például, az irodalomban ismertetett albendazol [1464326 számú nagy-britanniai szabadalmi leírás; 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)] a kérődzők esetében ugyan szűk anthelmintikus hatásspektrumot mutat, aktivitása azonban a benzimidazollal szemben rezisztens fonálférgek és kifejlett mótelyek ellen nem kielégítő, mivel ez utóbbi férgeknek a mindenekelőtt kórtani szempontból fontos ki nem fejlett mozgóformáját a gazdaállat által elviselhető dózisban nem támadja meg.

Meglepő módon azt állapítottuk meg, hogy az (I) általános képletű hatóanyagok nemcsak intenzív, széles spektrumú anthelmintikus hatást fejtenek ki a fonálférgekkel, galandférgekkel és mótelyekkel szemben, mint ahogy azt már korábban említettük, hanem ezenfelül még a melegvérűekben meghatározott toxicitási értékeik is előnyösek.

A találmány szerinti új, (I) általános képletű hatóanyagok például a Rhabditida, Ascaridida, Spirurida és Trichocephalida (K. I. Skrajabin szerinti) rendbe tartozó fonálférgek, a Cyclophyllidae és Pseudophyllidae (Ward le és McLeod szerinti) rendbe tartozó galandférgek és a Digenea rendbe tartozó mótelyek ellen alkalmazhatók a házi és haszonállatok, így szarvasmarhák, juhok, kecskék, lovak, sertések, macskák, kutyák és szárnyasok esetében. A vegyületeket az állatoknak egységdózisként és ismételten is adagolhatjuk, az egyes dózisok az állatok fajtától függően 1 és 500 mg/kg testtömeg között változnak. Bizonyos esetekben a nyújtott adagolással jobb hatást érhetünk el vagy kisebb dózis alkalmazása is elegendő.

A találmány szerinti szereket, amelyekben az (I) általános képletű hatóanyagokat folyékony és/vagy szilárd formálási segédanyagokkal fokozatos keverés és/vagy őrlés segítségével hozunk érintkezésbe, oly módon állítjuk elő, hogy a készítmény az alkalmazásnak megfelelő anthelmintikus hatását optimálisan kifejthesse.

A formálást gyúrással, granulálással és adott esetben préseléssel (pellet) végezhetjük.

Formálási segédanyagként szolgálnak például szilárd hordozóanyagok, oldószerek és adott esetben felületaktív anyagok (tenzidek).

A találmány szerinti szerek készítéséhez szilárd hordozóanyagokat, például kaolint, talkumot, bentonitot, konyhasót, kalcium-foszfátot, szénhidrátokat, cellulózport, gyapotmaglisztet, polietilén-glikol-étert,

adott esetben kötőanyagot, például zselatint, oldható cellulózszármazékokat, kívánt esetben felületaktív anyagok, így ionos vagy nemionos diszperziószerek hozzáadása mellett; továbbá természetes közetlisztet, így kalcitot, mentmorillonitot vagy attapulgitot alkalmazunk. A fizikai tulajdonságok javítása érdekében nagydiszperzitásfokú kovásvat vagy nagydiszperzitású polimerizátumot is használhatunk. Szemcsés adszorbeáló granulátum-hordozóként a porózus típusok, így a horzsakő, tégláőrlemény, szepiolit vagy bentonit, nem szorbeáló hordozóanyagokként például a kalcit vagy homok jön szóba. Ezenfelül számos szervetlen vagy szerves előgranulált anyag, különösen dolomit vagy finomra őrölt növényi anyag alkalmazható.

Oldószerként aromás szénhidrogéneket, különösen azok 8–12 szénatomos frakcióját, így xilolegyeket vagy helyettesített naftalint, ftálsavésztereket, így dibutil- vagy dioktil-ftalátot; alifás szénhidrogéneket, így ciklohexánt vagy paraffinokat, alkoholokat és glikolokat, valamint ezek étereit és észtereit, például etanolt, etilén-glikolt, etilén-glikol-monometil- vagy -etil-étert, ketonokat, így ciklohexanont, erősen poláros oldószereket, így például N-metil-2-pirrolidont, dimetil-szulfoxidot vagy dimetil-formamidot, valamint adott esetben epoxidált növényi olajokat, így epoxidált kókuszdióolajat vagy szójaolajat és vizet használunk.

Felületaktív vegyületekként a formálandó (I) általános képletű hatóanyagoktól függően a jó emulgeáló, diszpergáló- és nedvesítő tulajdonságú nem-ionogén, kationos és/vagy anionos tenzidek vehetők számításba. A tenzidek fogalmába a tenzidegyek is beleértendők.

Megfelelő anionos tenzidek lehetnek úgynevezett vízdoldható szappanok, valamint vízdoldható szintetikus felületaktív vegyületek is.

A szappanok közül a magasabb szénatomszámú (10–22) zsírsavak alkálifém-, alkáliföldfém- vagy adott esetben helyettesített ammóniumsóit, így az olaj- vagy sztearinsav nátrium- vagy káliumsóit, vagy természetes, így például a kókuszdióból vagy fattyúból nyerhető zsírsavegyeket említhetjük.

Gyakran alkalmazunk szintetikus tenzideket, különösen zsírszulfonátokat, zsírszulfátokat, szulfonált benzimidazol-származékokat vagy alkil-aril-szulfonátokat.

A zsírszulfonátok vagy -szulfátok rendszerint alkálifém-, alkáliföldfém- vagy adott esetben helyettesített ammóniumsók formájában fordulnak elő, és bennük az alkilcsoport az acilcsoportok alkilrészében is 8–22 szénatomos, ilyenek a ligninszulfonsav, a kénsav-dodecil-észterek vagy a természetes zsírsavakból előállított zsíralkoholszulfátelegyek nátrium- vagy káliumsói. Itt említhetők a zsíralkohol-etilén-oxid-adduktumok kénsav-észtereinek és szulfonsavainak sói is. A szulfonált benzimidazol-származékok előnyösen 2 szulfoncsoportot és egy 8–22 szénatomos zsírsavmaradékot tartalmaznak. Alkil-aril-szulfonátok például a dodecil-benzolszulfonsav, dibutil-naftalinszulfonsav vagy valamely naftalinszulfonsav-

formaldehid kondenzációs termék nátrium-, kalcium- vagy trietanol-amin-sói.

Formálási segédanyagként a megfelelő foszfátokat, így például egy p-nonil-fenil-(4–14)-etilén-oxid-adduktum vagy foszfolipid foszforsav-észterének sóját is alkalmazhatjuk.

Nem ionos tenzidként elsősorban az alifás vagy cikloalifás alkoholok, telített vagy telítetlen zsírsavak és az alkil-fenolok poliglikol-éter-származékai jönnek szóba, amelyek 3–30 glikoléterscsoportot, az alifás szénhidrogénrészben 8–20 szénatomot és az alkil-fenol alkilrészben 6–18 szénatomot tartalmazhatnak.

További alkalmas, nemionos tenzidek a vízdoldható, 20–250 etilén-glikol-éter-csoportot és 10–100 propilén-glikol-éter-csoportot tartalmazó, az alkil-láncban 1–10 szénatomos alkil-polipropilén-glikol, polipropilén-glikol, etilén-diamino-polipropilén-glikol és polietilén-oxid-adduktumai. Az említett vegyületekben általában propilén-glikol-egységeként 1–5 etilén-glikol-egység található.

A nemionos tenzidek közül példaként a nonil-fenol-poli-etoxi-etanolt, ricinusolaj-poliglikolétert, polipropilén-poli-etoxi-etanolt, tributil-fenoxi-poli-etoxi-etanolt, polietilén-glikolt és az oktil-fenoxi-poli-etoxi-etanolt említjük.

Szóba jönnek még a polioxi-etilén-szorbitán zsírsavészterei is, ilyen például a polioxi-etilén-szorbitán-trioleát.

A kationos tenzidek elsősorban kvaterner ammóniumsók, amelyek a nitrogénatomon szubsztituensként legalább egy 8–22 szénatomos alkilcsoportot és további helyettesítőként kevés szénatomos, adott esetben halogénezett alkil-, benzil- vagy kevés szénatomos hidroxi-alkil-csoportot tartalmaznak. A sók előnyösen halogenidek, metilszulfátok vagy etil-szulfátok, példaként a sztearil-trimetil-ammónium-kloridot vagy a benzil-di(2-klór-etil)-etil-ammónium-bromidot említjük.

A formálástechnikában szokásos tenzideket többek között a következő publikációkban írják le: „McCUTCHEON'S Detergents and Emulsifiers Annual” MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey, 1981; Stache, H., „Tensid-Taschenbuch”, Carl Hanser Verlag, München/Wien, 1981.

A tabletták és bóluszok esetében kötőanyagként kémiaiilag átalakított, vízben és alkoholban oldható polimer természetes anyagok jöhetnek szóba, ilyenek a keményítő-, cellulóz- vagy fehérjeszármazékok, például a metil-cellulóz, karboxi-metil-cellulóz, etil-hidroxi-etil-cellulóz, a fehérjék, például a kazein, zselatin és hasonlók, valamint szintetikus polimerek, például a polivinil-alkohol, polivinil-pirrolidon stb. A tabletták továbbá töltőanyagokat, így keményítőt, mikrokristályos cellulózt, cukrot, tejcukrot, síkosítóanyagot és szétesést elősegítő anyagot tartalmaznak.

Amennyiben az anthelmintikus szert takarmánykoncentrátum formájában állítjuk elő, kötőanyagként például takarmánygabona vagy fehérjekoncentrátum szolgálhat. Az ilyen takarmánykoncentrátum vagy szer a hatóanyagon kívül még adalékokat, vitaminokat,

antibiotikumokat, kemoterápiás szereket, peszticideket, különösen bakteriosztatikus, fungisztatikus, kokci-diosztatikus anyagokat, vagy hormonkészítményeket, anabolikus hatású anyagokat, vagy vágóállatoknál a növekedést elősegítő, a hús minőségét befolyásoló vagy a szervezet számára más módon szükséges anyagokat tartalmazhatnak. Ha a szert vagy a benne levő (I) általános képletű hatóanyagot közvetlenül a takarmányhoz vagy az itatóvízhez adjuk, a kész takarmány vagy az itatóvíz előnyösen kb. 0,0005 és 0,02 tömeg% (5–200 ppm) közötti koncentrációban tartalmazza a hatóanyagot.

A találmány szerinti szert az állat kezelésére perorálisan, parenterálisan, szukbután vagy topikálisan adagolhatjuk, oldatok, emulziók, szuszpenziók, porok, tabletták, bólusok és kapszulák formájában.

A találmány szerinti anthelmintikus szerek rendszert 0,1 és 99 tömeg%, különösen 0,1 és 95 tömeg% közötti mennyiségű (I) általános képletű hatóanyagot és 99,9 és 1 tömeg%, különösen 99,9 és 5 tömeg% közötti mennyiségű szilárd vagy folyékony adalékanyagot, emellett 0 és 25 tömeg% közötti, különösen 0,1 és 25 tömeg% mennyiségű tenzidet tartalmaznak.

Míg a kereskedelmi forgalomban inkább a tömény szer az előnyös, a felhasználó rendszerint hígított szert alkalmaz.

Az ilyen szerek még további adalékot, így stabilizátorokat, habzásgátlókat, viszkozitásszabályozókat, kötőanyagokat, ragasztóanyagokat, valamint különleges hatások elérésére még más hatóanyagot is tartalmazhatnak.

A felhasználó által alkalmazott ilyen jellegű anthelmintikus szerek is a találmány tárgyát képezik.

A következő példák a találmány közelebbi megvilágítására szolgálnak, a korlátozás szándéka nélkül.

1. Előállítási példák

A) eljárás

1.1 5-Klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4'-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid] előállítása

a) 5-klór-2-nitro-benzoil-klorid

80,6 g 5-klór-2-nitro-benzoesavat és 58,2 ml tionil-kloridot 2 órán át 90 °C-on melegítünk. A felesleges tionil-kloridot vákuumban ledesztilláljuk, így 87,1 g 5-klór-2-nitro-benzoil-kloridot kapunk.

b) 5-Klór-2-nitro-benzoesav-[4'-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]

8,1 g 5-klór-2-nitro-benzoil-klorid 150 ml metilén-kloriddal készült oldatához 30 perc alatt 14,4 g 4-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilin és 7,2 ml trietil-amin 150 ml metilén-kloriddal készült oldatát adjuk. Az elegyet 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószer kb. 80%-át eltávolítjuk. A kapott kristályos anyagot dietil-éterben szuszpendáljuk és a kivált kristályokat kiszűrjük, először 2 n sósav-oldattal, majd vízzel mossuk. Az anyagot dietil-éterben ismét felsuszpendáljuk, így 10,8 g tisztított 5-klór-2-nitro-benzoesav-[4'-(6-trifluor-

metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]-et kapunk, amely 203–206 °C-on olvad.

c) 2-Amino-5-klór-benzoesav-[4'-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]

8,5 g 5-klór-2-nitro-benzoesav-[4'-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]-et 170 ml tetrahidrofuránban oldunk, és 16 órán át szobahőmérsékleten, 7 g Raney-nikkel-etanol-komplex jelenlétében hidrogén-atmoszférában redukálunk. A reakcióelegyet ezután szűrjük és a szűrletből az oldószert ledesztilláljuk. A visszamaradó nyersterméket hexánban szuszpendáljuk, az oldószer leszűrése után kapott kristályokat megszáritjuk. Így 7,1 g 2-amino-5-klór-benzoesav-[4'-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]-et különítünk el, amely 151–154 °C-on olvad.

d) 5-Klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4'-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]

4,0 g 2-amino-5-klór-benzoesav-[4'-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid] 8,3 ml piridinnel készült és 0 °C-ra hűtött oldatához 1,9 g 4-klór-benzolszulfonsav-kloridot adunk. Az elegyet 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 300 ml dietil-éterrel és 50 ml metilén-kloriddal hígítjuk, az így kapott oldatot 100–100 ml 2 n sósav-oldattal, vízzel, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist ezután magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A kristályos maradékot dietil-éter és hexán elegyből átkristályosítjuk. Így 3,3 g 5-klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4'-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]-et kapunk, amely 167–171 °C-on olvad.

B) eljárás

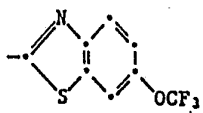
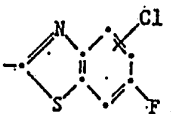
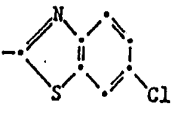
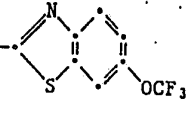
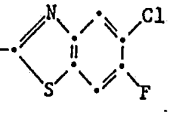
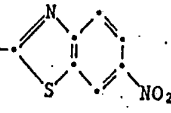
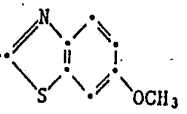
1.1 3,5-Diklór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4'-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]

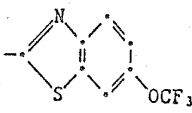
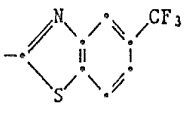
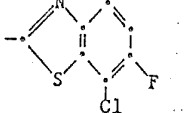
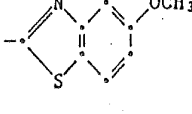
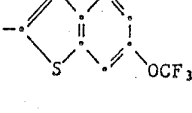
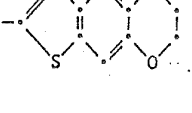
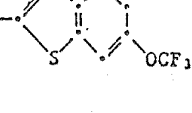
4,0 g 3,5-diklór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesavat 10 ml tionil-kloridban szuszpendálunk. A reakcióelegyet 4 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd a tionil-klorid feleslegét ledesztilláljuk. A maradékról két alkalommal 20–20 ml toluolt lepárolunk. A nyers savkloridot 20 ml metilén-kloridban oldjuk. Ehhez az oldathoz jeges-vizes hűtés közben lassú ütemben 3,67 g 4-(6-trifluor-metoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilin (op. 78–80 °C) és 2 ml trietil-amin 30 ml metilén-kloriddal készült oldatát csepegtetjük. Az adagolás befejezése után az elegyet 20 ml metilén-kloriddal hígítjuk és szobahőmérsékleten 22 órán át keverjük. A kivált szilárd anyagot kiszűrjük és metilén-kloriddal mossuk. A nyersterméket 2 n sósavval és vízzel mossuk; az ily módon előtisztított terméket 50 ml metanolban felvesszük, keverjük, az oldószert leszűrjük, és a tisztított kristályos anyagot szárítjuk. Így 4,36 g 297–298 °C-on olvadó cím szerinti vegyületet kapunk.

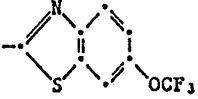
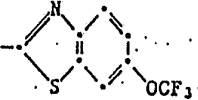
Az előzőekben leírt módon állíthatjuk elő a következőkben felsorolt vegyületeket. A felsorolás semmi-képpen nem korlátozó jellegű.

60

I. táblázat
(Ia) általános képletű vegyületek

A vegyület száma	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	A Heterocsoport kapcsolódási helye	Vegyület	Op. [°C]	Eljárás
1.1	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		167-171	A
1.2	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		221-223	A
1.3	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		225-226	A
1.4	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		297-298	B
1.5	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		245-247	B
1.6	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		330-334	B
1.7	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		198-200	B

A vegyület száma	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	A Hetero-csoport kapcsolódási helye	Vegyület	Op. [°C]	Eljárás
1.8	5-SCH ₃	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		123-126	A
1.9	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		178-180	B
1.10	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		242-243	B
1.11	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		208-212	B
1.12	5-Cl	H	H	H	2-F	H	4-Cl	H	4		214-215	B
1.13	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		225-227	B
1.14	5-F	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		187-188	A

A vegyület száma	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	A Hetero-csoport kapcsolódási helye	Vegyület	Op. [°C]	Eljárás
1.15	5-F	3-F	H	H	H	H	4-Cl	H	4		278–280	A
1.16	4-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		180–183	A

2. Készítmény példák (% = tömeg%)

2.1 Emulzió-koncentrátum

	a)	b)	c)	
I. táblázatbeli hatóanyag	25%	40%	50%	25
kalcium-dodecilszulfonát	5%	8%	6%	
ricinusolaj-poli- etilén-glikol-éter (36 mól etilén- oxid)	5%	–	–	30
tributil-fenol- polietilén-glikol- éter (30 mól eti- lén-oxid)	–	12%	4%	35
ciklohexanon	–	15%	20%	
xilol-elegy	65%	25%	20%	

A fenti koncentrátumból vízzel való hígítással a kívánt koncentrációjú emulzió állítható elő.

2.2 Oldatok

	a)	b)	c)	d)	
I. táblázatbeli hatóanyag	80%	10%	5%	95%	40
etilén-glikol-mo- nometil-éter	20%	–	–	–	45
polietilén-glikol (MG 400)	–	70%	–	–	
N-metil-2-pirrolidon	–	20%	–	–	
epoxidált kókusz- dióolaj	–	–	1%	5%	50
benzin (fp. inter- vallum 160– 190 °C)	–	–	94%	–	

(MG = molekulatömeg)

Az oldatok alkalmasak a legkisebb csepp formájában való adagolásra.

2.3 Granulátumok

	a)	b)	
I. táblázatbeli hatóanyag	5%	10%	60

kaolin	94%	–
nagydiszperzitású ko- vasav	1%	–
attapulgit	–	90%

A hatóanyagot metilén-kloridban oldjuk, a hordozóra permetezzük és az oldószert azután vákuumban desztillációval eltávolítjuk. Az ilyen granulátumokat a takarmányba bekeverhetjük.

2.4 Porozószer

	a)	b)
I. táblázatbeli ható- anyag	2%	5%
nagydiszperzitású ko- vasav	1%	5%
talkum	97%	–
kaolin	–	90%

A hordozóanyagok és a hatóanyag bensőséges elkeverésével felhasználásra kész porozószer kapunk.

2.5 Vízben diszpergálható porkeverék

	a)	b)	c)
I. táblázatbeli ha- tóanyag	25%	50%	75%
nátrium-lignin- szulfonát	5%	5%	–
olajsav	3%	–	5%
nátrium-di- izobutil-naftalin- szulfonát	–	6%	10%
oktil-fenol-poli- etilén-glikol-éter (7–8 mól etilén- oxid)	–	2%	–
nagydiszperzitás- fokú kovásv	5%	10%	10%
kaolin	62%	27%	–

A hatóanyagot az adalékokkal jól elkeverjük és egy megfelelő malomban megőröljük. Ily módon olyan permetezhető port kapunk, amelyet vízzel bármilyen koncentrációjú kívánt szuszpenzióvá hígíthatunk.

2.6 Emulzió-koncentrátum

	a)	b)	c)
I. táblázatbeli hatóanyag	10%	8%	60%
oktil-fenol-poli-etilén-glikol-éter (4-5 mól etilén-oxid)	3%	3%	2%
ricinusolaj-poli-etilén-glikol-éter (35 mól etilén-oxid)	4%	5%	4%
ciklohexanon	30%	40%	15%
xilol-elegy	50%	40%	15%
víz	3%	4%	4%

Ebből a koncentrátumból vízzel való hígítással bármilyen kívánt koncentrációjú emulziót előállíthatunk.

2.7 Porózószér

	a)	b)
I. táblázatbeli hatóanyag	5%	8%
talkum	95%	—
kaolin	—	92%

A hatóanyagot a hordozóval elkeverve és egy megfelelő malomban megőrölve felhasználásra kész porózószert kapunk.

2.8 Granulátum

I. táblázatbeli hatóanyag	10%
nátrium-ligninszulfonát	2%
karboxi-metil-cellulóz	1%
kaolin	87%

A hatóanyagot az adalékokkal elkeverjük, megőröljük és vízzel megnedvesítjük. Ezt a keveréket extrudáljuk és végül levegőáramban szárítjuk.

2.9 Granulátum

I. táblázatbeli hatóanyag	3%
polietilén-glikol (MG 200)	3%
kaolin	94%

(MG = molekulatömeg)

A finoman porított hatóanyagot egy keverőben polietilén-glikollal nedvesített kaolinra egyenletesen felvisszük. Így módon pormentes bevont granulátumot kapunk.

2.10. Szuszpenziókoncentrátum

I. táblázatbeli hatóanyag	40%
etilén-glikol	10%
nonil-fenol-poli-etilén-glikol-éter (15 mól etilén-oxid)	6%
nátrium-ligninszulfonát	10%
karboxi-metil-cellulóz	1%
37%-os vizes formal-dehid-oldat	0,2%
szilikonolaj 75%-os vizes emulzió formájában	0,8%
víz	32%

A finoman porított hatóanyagot az adalékanyagokkal bensőségesen elkeverjük. Így olyan szuszpenziókoncentrátumot kapunk, amelyből vízzel való hígítással bármilyen kívánt koncentrációjú szuszpenzió előállítható.

2.11 Pirulák, illetve bólusok

I. táblázatbeli hatóanyag	33,00%
metil-cellulóz	0,80%
nagydiszperzításfokú kovasav	0,80%
kukoricakeményítő	8,40%
II. Tejcukor (kristályos)	22,50%
kukoricakeményítő	17,00%
mikrokristályos cellulóz	16,50%
magnézium-sztearát	1,00%

I. A metil-cellulózt vízzel elkeverjük és duzzadni hagyjuk; a kovasavat a fenti elegyhez adjuk és homogén szuszpenziót állítunk elő. A hatóanyagot a kukoricakeményítővel keverjük össze. Ebbe a keverékbe a vizes szuszpenziót beledolgozzuk és egy masszává összegyúrjuk. Ezt a masszát 12 M-es szitán át granuláljuk és szárítjuk.

II. A négy segédanyagot jól összekeverjük.

III. Az I. és II. fázisban kapott anyagokat összekeverjük és pirulákká vagy bólusokká préseljük.

3. Biológiai példák

Az anthelmintikus hatást a következő vizsgálatokkal szemléltettük:

3.1. Vizsgálatok fonálférgekkel, így *Haemonchus contortus*-szal és *Trichostrongylus colubriformis*-szal fertőzött juhokkal.

A hatóanyagot szuszpenzió formájában gyomorszonda segítségével vagy gyomorba injektálva adjuk be a juhoknak, amelyeket előzőleg fonálférgekkel, így *Haemonchus contortus*-szal és *Trichostrongylus colubriformis*-szal mesterségesen megfertőztünk. Dózisonként 1-3 állatot alkalmazunk. Minden juhot csak egy egyszeri dózissal kezelünk.

Az első értékelést úgy végezzük, hogy a juhok kezelés előtti és utáni ürülékéből elkülönített peték számát összehasonlítjuk.

A kezelés után 7-10 nappal a juhokat leöljük és felboncoljuk. Az értékelés oly módon történik, hogy megszámoljuk a kezelt állat belében visszamaradt férgeket. Az egyidejűleg és hasonlóképpen fertőzött, de kezeletlen juhok szolgálnak összehasonlítási alapként.

Az I. táblázatbeli hatóanyagok a juhok esetében 50 mg/kg testtömeg vagy ennél alacsonyabb dózisban hatnak, ami a kezeletlen, de fertőzött kontrollcsoport-hoz viszonyítva a megtelepedett nematódák 90%-os vagy nagyobb mérvű csökkenését jelenti. Az (I) általános képletű vegyületek, például az 1.1. számú vegyület 20 mg/kg testtömeg dózisban hatásos, és a megtelepedett nematódák számát több mint 90%-kal csökkenti.

3.2. Vizsgálatok *Fasciola hepaticae*-val fertőzött juhokkal

A hatóanyagot szuszpenzió formájában gyomorszonda segítségével vagy gyomorba injektálva adjuk a juhoknak, amelyeket előzőleg *Fasciola hepaticae*-val mesterségesen megfertőztünk. Dózisonként 3 állatot alkalmazunk. Minden juhot csak egy egyszeri dózissal kezelünk.

Az első értékelést úgy végezzük, hogy a juhok kezelés előtti és utáni ürülékéből elkülönített peték számát összehasonlítjuk.

A juhokat a kezelés után 3–4 héttel leöljük és felboncoljuk. A kiértékelés úgy történik, hogy megszámloljuk a kezelés után az epevezetékben maradt májmételyeket. Az egyidejűleg és hasonló módon fertőzött, de kezeletlen juhok szolgálnak összehasonlítási alapként. A két csoportnál megállapított májmételyszámbeli különbség adja a vizsgálati anyag hatásossági fokát.

Az I. táblázat szerinti hatóanyagokkal készült szuszpenziókkal jó eredményt kaptunk, azaz 50 mg/kg testtömeg vagy annál kisebb dózis legalább 90%-kal csökkentette a megtelepedett májmételyek számát.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – a képletben

R₁ halogénatom vagy –SR általános képletű csoport, amelyben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R₂ hidrogénatom vagy halogénatom;

R₃ hidrogénatom;

R₄ hidrogénatom;

R₅ hidrogénatom vagy halogénatom;

R₆ hidrogénatom;

R₇ halogénatom;

R₈ hidrogénatom;

R₉ hidrogénatom;

R₁₀ hidrogénatom, halogénatom trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy nitrocsoport;

R₁₁ hidrogénatom, halogénatom, 1–2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1–2 szénatomos alkoxics csoport; vagy

R₁₀ és R₁₁ együtt egy –O(CH₂)₂O– képletű hidat képez, mimellett a benzotiazolil-csoport 4. helyzetű –

és fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; a képletekben R₁–R₁₁ jelentése a fenti és X jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, különösen klóratom, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk; a képletekben R₁–R₁₁ jelentése a fenti és A jelentése halogén-

atom, előnyösen klór- vagy brómatom, hidroxics csoport vagy egy aminocsoporttal reakcióba lépő alkalmas ki-lépőcsoport,

a reakciókat –20 – +150 °C hőmérséklet-tartományban végezzük,

és kívánt esetben egy (I) általános képletű hatóanyagot savval fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóvá alakítunk.

2. Eljárás anthelmintikus szer előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy ennek fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóját, e képletben R₁ halogénatom vagy –SR általános képletű csoport, amelyben R 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R₂ hidrogénatom vagy halogénatom;

R₃ hidrogénatom;

R₄ hidrogénatom;

R₅ hidrogénatom vagy halogénatom;

R₆ hidrogénatom;

R₇ halogénatom;

R₈ hidrogénatom;

R₉ hidrogénatom;

R₁₀ hidrogénatom, halogénatom trifluor-metil-, trifluor-metoxi- vagy nitrocsoport;

25 R₁₁ hidrogénatom, halogénatom, 1–2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1–2 szénatomos alkoxics csoport; vagy

R₁₀ és R₁₁ együtt egy –O(CH₂)₂O– képletű hidat képez, mimellett a benzotiazolil-csoport 4. helyzetű,

mint hatóanyagot fiziológiai szempontból elviselhető folyékony vagy szilárd formálási segédanyagokkal fokozatosan összekeverünk vagy összeörlünk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként a következő (I) általános képletű vegyületek valamelyikét alkalmazzuk:

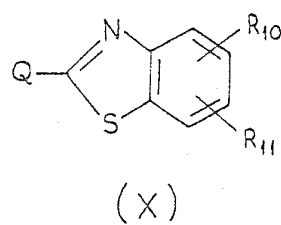
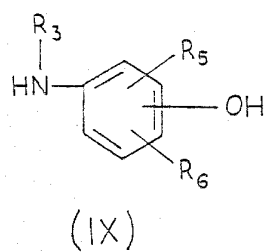
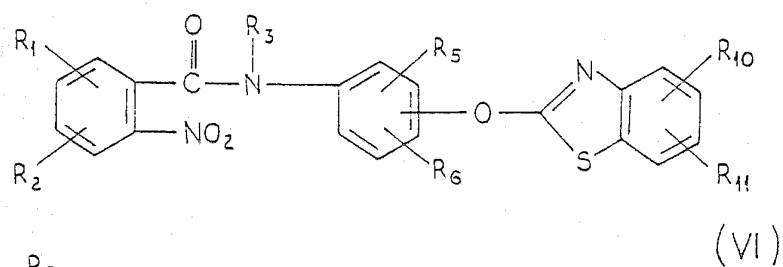
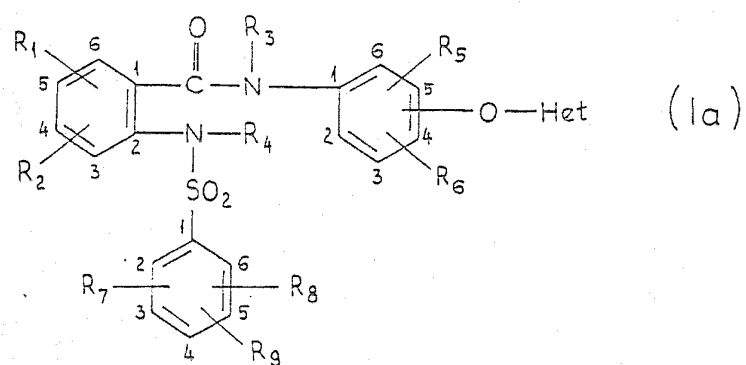
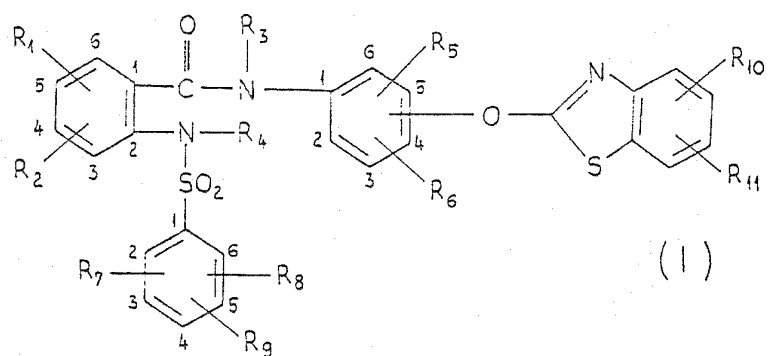
5-klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-trifluorometoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]-et,

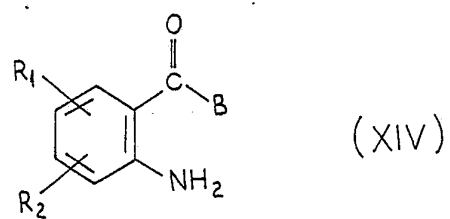
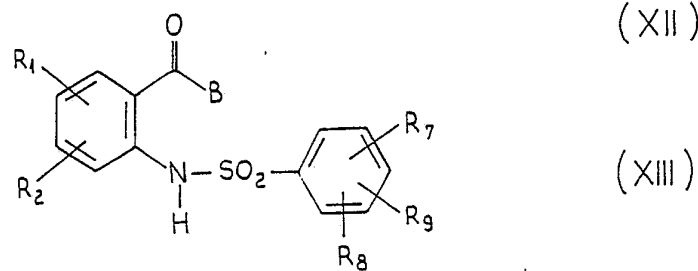
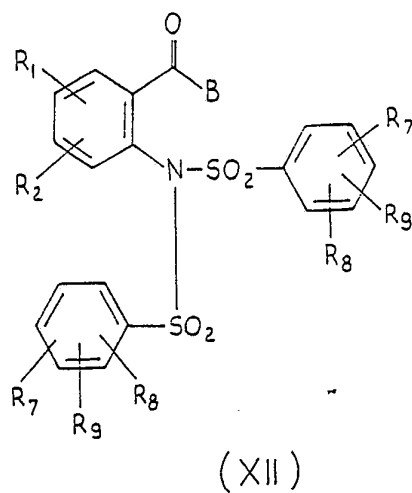
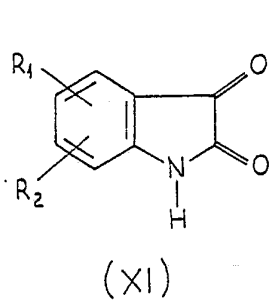
5-klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-fluor-5-(vagy -7)-klór-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]-et,

5-klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-klór-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]-et,

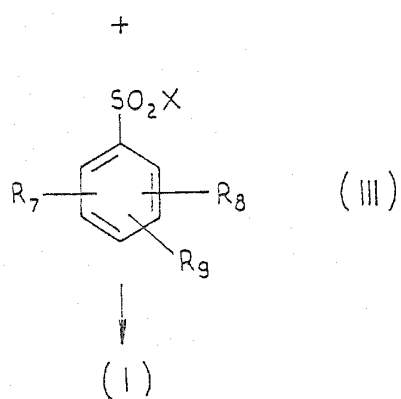
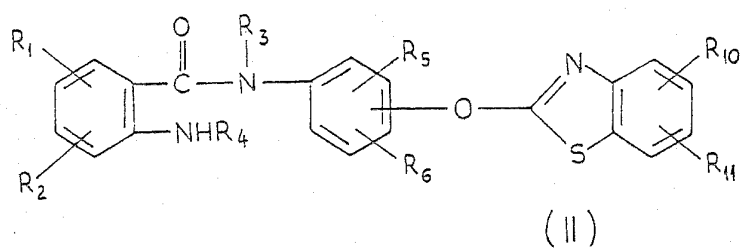
3,5-diklór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-trifluorometoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]-et,

vagy 4-klór-2-[(4-klór-fenil-szulfonil)-amino]-benzoesav-[4-(6-trifluorometoxi-benzotiazolil-2-oxi)-anilid]-et.

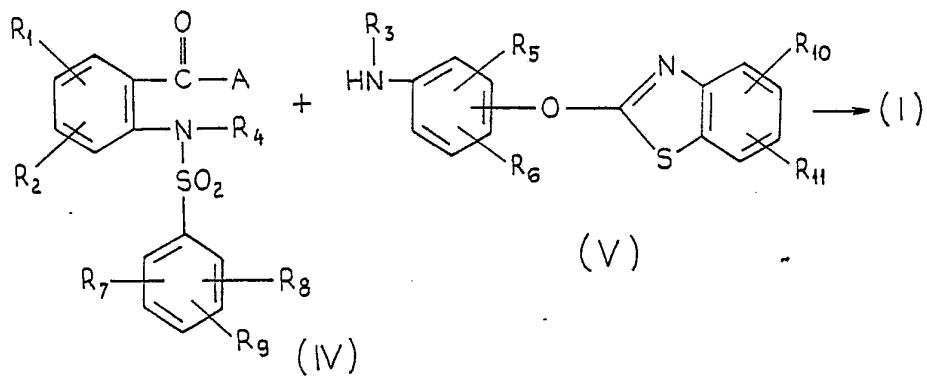




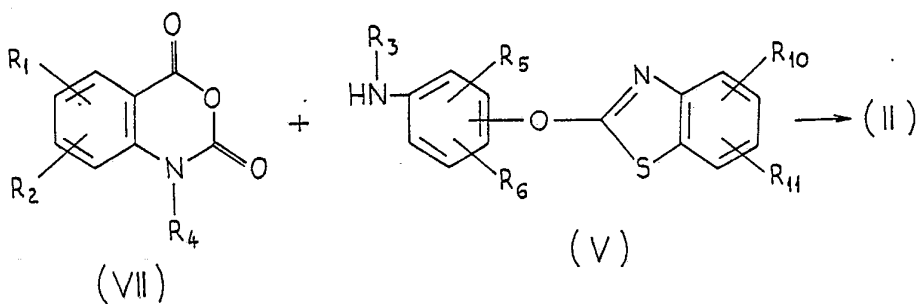
A) reakcióvázlat



B) reakcióvázlat



C) reakcióvázlat



D) reakcióvázlat

