

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

-54986-

Kivonat

~~Anthelmintikumok~~

Eljárás piridin és pirimidin antranilinsav származékai és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

CIBA-GEIGY AG, BASEL, SVÁJC

A bejelentés napja: 1990.09.23.

Elsőbbsége: 1989.09.26. / 3481/89-4 / SVÁJC

A találmány ant^{új}helmintikusan aktív ^{új}/I/ általános képletű vegyületekre - ideértve ezek fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóit is - előállításukra ^{írta} és alkalmazásukra, valamint új közti termékekre vonatkozik.

E képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos tio-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, nitro-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy $-SO_nR$ általános képletű csoport, ahol

R jelentése 1-2 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport és n értéke 0, 1 vagy 2,

R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,

- R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,
- R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, nitro-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,
- R_8 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,
- R_9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,
- R_{10} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy ciano-csoport,
- R_{11} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio- vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport,
- R_{12} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és
- Y jelentése =CH- vagy =N-.

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 163-3733

-54986-

A

6028/90

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

NS205 (07D) 213/643
(07D) 239/34
(07D) 239/56
A61K 31/435

Eljárás a piridin és a pirimidin antranilsav-származékai és ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására
~~Anthelmintikumok~~

¹²
CIBA-GEIGY AG, BÄSEL, SVÁJC

Feltalálók: Dr. MAIENFISCH PETER, AESCH

Dr. HILDENBRAND Christof, BÄSEL¹²

Dr. GEHRET Jean-Claude, AESCH

SVÁJC

A bejelentés napja: 1990.09.24.

Elsőbbsége: 1989.09.26. / 3481/89-4 / SVÁJC

A találmány tárgya: eljárás új, helyettesített, anthelmintikus hatású antranilsav-származékok, az ezeket az új hatóanyagokat tartalmazó anthelmintikus szerek előállítására és az aktiv hatóanyagok és szerek alkalmazása melegvérűek, különösen emlősök és előnyösen házi- és haszon-állatok férgek, különösen nematódák, cestódák és trematódák által okozott megbetegedései leküzdésére.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi a hatóanyagok előállításához felhasznált új köztitermékek előállítása.

Az új antranilsav-származékok - ideértve fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóikat is - az /I/ általános képlettel írhatók le; e képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos tio-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, nitro-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy $-SO_nR$ általános képletű csoport, amelyben

R jelentése 1-2 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport és n értéke 0, 1 vagy 2,

R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos haloalkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,

R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, nitro-, 1-2 szénatomos haloalkil-, 1-2 szénatomos haloalkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos haloalkil-, 1-2 szénatomos haloalkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos haloalkil-, 1-2 szénatomos haloalkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_{10} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szén-

atomos haloalkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy ciano-csoport,

R_{11} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos haloalkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio-, vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport,

R_{12} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

Y jelentése =CH- vagy =N-.

Említésre méltó az /I/ általános képletű vegyületek és fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóik azon csoportja, amelyben

R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos haloalkil-, nitro-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy $-SO_nR$ általános képletű csoport, ahol

R jelentése 1-2 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport és

n értéke 0, 1 vagy 2,

R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos haloalkil-, 1-2 szénatomos haloalkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,

R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, nitro-, 1-2 szénatomos haloalkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos haloalkil-, 1-2 szénatomos haloalkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szén-

atomos haloalkil-, 1-2 szénatomos haloalkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-
-csoport,

R_{10} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szénato-
mos haloalkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil-
vagy ciano-csoport,

R_{11} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szén-
atomos haloalkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio- vagy 1-6 szénatomos ciklo-
alkil-csoport,

R_{12} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

Y jelentése =CH- vagy =N-.

A találmány keretei között az "alkil" fogalom - önmagában vagy valamely
más helyettesítő alkotórészeként - a szénatomok megadott száma függvényében
a következő egyenes vagy elágazó láncú helyettesítőket jelenti: pl. metil-,
etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek.butil-, terc.butil-, izobutil-
stb. csoport.

A "haloalkil" kifejezés önmagában vagy haloalkoxi-csoportok alkotórésze-
ként egyszeresen vagy többszörösen - ideértve a perhalogénezett alkil-he-
lyettesítőket is - halogénezett csoportokat jelent, amelynek pl. a követke-
zők:

$-CH_2Cl$, $-CHCl_2$, $-CCl_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2Br$, $-CHBr_2$, $-CBr_3$, $-CH_2J$,
 $-CJ_3$, $-CHClF$, $-CHBrCl$, $-CFBrCl$, $-CFBrCl$, $-C_2F_5$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CHClCH_3$, $-C_2Cl_5$,
 $-CHFCHCl_2$ stb., előnyösen $-CF_3$.

A "halogénatom" kifejezésen itt és a következőkben fluor-, klór-, bróm-
vagy jódatomot, előnyösen fluor-, klór- vagy brómatomot, mindenekelett
azonban klóratomot kell érteni.

Az /I/ általános képletű vegyületek egy előnyös alcsoportját - ideértve
fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóikat is - az olyan vegyü-
letek alkotják, amelyekben



R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{12} és Y jelentése az /I/ általános képlettel kapcsolatban megadott,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_{10} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos haloalkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio-, ciklopropil- vagy ciano-csoport és

R_{11} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos haloalkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio- vagy ciklopropil-csoport.

Egy további előnyös csoportot képeznek azok az /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben

R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, metil-, metoxi- vagy tio-metil-csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy metil-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy metil-, metoxi-, $-CF_3$ vagy nitro-csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

R_9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos haloalkil-, 1-2 szénatomos haloalkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_{10} és R_{11} egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, metil-tio-, trifluor-metil-, $-CF_2CCl_2F$, ciklopropil- vagy ciano-csoport,

R_{12} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

Y jelentése =CH- vagy =N-,

mimellett a piridin-oxi- vagy pirimidin-oxi-helyettesítő a fenil-csoport 3. vagy 4. helyzetéhez kötődik.

Az /I/ általános képlet körébe tartozó vegyületek egy másik, kitüntetett csoportját képezik azok, amelyekben

R₁ jelentése 5-halogénatom / előnyösen klóratom / vagy 4-halogénatom / előnyösen klóratom /,

R₂ jelentése hidrogénatom

és a többi helyettesítő jelentése az /I/ általános képlettel kapcsolatban megadott, illetőleg az előbbieken előnyösként megnevezett csoport.

Az /I/ általános képletű vegyületek és a megnevezett alcsoportok keretében előnyben részesítjük azokat a képviselőket, amelyekben az R₁ helyettesítő a fenil-csoport 5. helyzetében található.

Az /I/ általános képletű vegyületek egyes előnyös képviselői közé tartoznak a következők:

5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoészav-(4-/4-trifluor-metil-6-ciklopropil-pirimidin-2-il-oxi/-anilid),

5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoészav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi/-anilid),

5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoészav-(4-/4-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi/-anilid),

5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoészav-(4-/4-trifluor-metil-6-terc.butil-pirimidin-2-il-oxi/-anilid),

3,5-diklór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoészav-(4-/4-trifluor-metil-6-ciklopropil-pirimidin-2-il-oxi/-anilid),

3,5-diklór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoészav-(4-/5-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi/-anilid).

Ide tartozik még a 4-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoészav-



-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi/-anilid) is.

Most azt találtuk, hogy a találmány szerinti, /I/ általános képletű új vegyületek meglepő módon igen kedvező hatásspektrumot mutatnak állati parazita férgek, mindenekelött olyan férgek esetében, amelyek melegvérűekben, különösen emlősökben élőködnek. Az /I/ általános képletű vegyületek jó eredménnyel alkalmazhatók nematódákkal, valamint cesztódákkal és trematódákkal szemben. Ennek során mindenekelött azzal tűnnek ki, hogy teljes mértékben hatásosak benzimidazol-rezisztens, különösen tiabendazol-rezisztens férgekkel szemben / tiabendazonon a 2-/tiazol-4-il/-benzimidazol hatóanyagot értjük/.

Az /I/ általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy /A/ egy /II/ általános képletű vegyületet egy /III/ általános képletű benzol-szulfonsav-halogeniddel, vagy

/B/ egy /IV/ általános képletű vegyületet egy /V/ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, mimellett

az $R_1 - R_{12}$, valamint az Y helyettesítő jelentése a /II/, /III/, /IV/ és /V/ általános képletben azonos az /I/ általános képlettel kapcsolatban adott meghatározással,

X jelentése a /III/ általános képletben halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, különösen klóratom és

A jelentése a /IV/ általános képletben halogénatom / előnyösen klór- vagy brómatom /,-OH csoport vagy egy olyan kilépő csoport, amely képes reagálni egy amino-csoporttal,

és adott esetben egy /II/ általános képletű vegyületet, amelyben R_3 és R_4 vagy R_3 vagy R_4 jelentése hidrogénatom, utólag alkilezünk.

A /II/ és /III/, illetőleg /IV/ és /V/ általános képletű vegyületek reakciója során bázisként pl. a következőket alkalmazhatjuk:

- terciér aminok / így trietil-amin, trimetil-amin, tripropil-amin,

N-metil-piperidin, 1,4-diazabiciklo/2,2,2/oktán stb. /,

- piridin és piridin-bázisok / így 4-dimetil-amino-piridin, 4-pirrolidil-



- amino-piridin, pikolin, lutidin stb. /, valamint
- rövidszénláncú alkanolok alkáliföldfémekkel vagy előnyösen alkálifémekkel képezett alkoholátjai / amilyen pl. a metanol, propanol, etanol, n-butanol, izobutanol, terc.butanol stb. nátrium- vagy kálium-alkoholátja /.

Előnyben részesítjük a piridint.

Oldó- vagy hígítószerként pl. a következő aprotikus oldószeres vehetők figyelembe:

- alifás és aromás szénhidrogének, mint benzol, toluol, xilolok, petroléter,
 - halogénezett szénhidrogének, mint klór-benzol, metilén-klorid, etilén-klorid, kloroform, tetraklór-metán, tetraklór-etilén,
 - éter és éter-szerű vegyületek, mint dialkil-éterek / dietil-éter, diizopropil-éter, terc.butil-metil-éter stb. /, anizol, dioxán, tetrahydrofuran,
 - nitrilek, mint acetonitril, propionitril,
 - részlegesen N,N-alkilezett amidok, mint a dimetil-formamid,
 - dimetil-szulfoxid,
 - ketonok, mint aceton, dietil-ke-ton, metil-etil-ke-ton
- és az ilyen oldószeres egymással alkotott elegyei.

Egyes esetekben maga a bázis szolgálhat oldószerként.

A reakció hőmérséklete rendszerint a -20° - $+150^{\circ}\text{C}$ tartományban / előnyösen 0° - $+100^{\circ}\text{C}$ közé / állítható be. Azokban az esetekben, amikor A jelentése a /IV/ általános képletben -OH csoport, kondenzáltatószert, így diciklohexil-karbodiimidet adagolhatunk.

A leírt előállítási eljárás, ideértve valamennyi rész-lépését, a találmány fontos alkotórészét képezi.

A /II/ általános képletű vegyületek újak és a találmány alkotórészét képezik, mivel ezekben már adottak a végtermékek főbb jellemzői.

A /II/ általános képletű vegyületeket többféleképpen előállíthatjuk, pl. egy /VI/ általános képletű vegyületből

/i/ hidrogénezéssel, egy megfelelő hidrogénező katalizátor jelenlétében és adott esetben utólagos N-alkilezéssel, az R_4 helyettesítő bevitelére, vagy /ii/ kémiai redukcióval, vagy /iii/ egy /VII/ általános képletű vegyület és egy /V/ általános képletű vegyület reagáltatásával, mimellett az R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{10} , R_{11} és R_{12} helyettesítő, valamint Y jelentése az /I/ általános képlettel kapcsolatban megadott.

Az /i/ és /ii/ reakció normál nyomáson végezhető; ezeket előnyösen egy közömbös szerves oldószer vagy hígítószer jelenlétében hajtjuk végre, amilyenek előnyösen a fent megnevezett éterek vagy éter-szerű vegyületek; éterek, mint etil-acetát, propil-acetát vagy butil-acetát, vagy egy alkohol, különösen egy alkanol, mint metanol, etanol, propanol stb.

A reakciókat általában 0° - 80°C hőmérsékleten, előnyösen 10° - 50°C között végezzük.

Az /i/ eljárásban katalizátorként pl. Rh/C vagy Raney-nikkel vehető figyelembe.

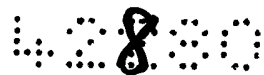
Az /ii/ kémiai redukció pl. Sn/II/klorid/HCl keverékkel hajtható végre.

A /iii/ reakciót előnyösen egy poláris, közömbös szerves oldószer jelenlétében végezzük, amilyen az N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid, dioxán, butanon, THF vagy dimetoxi-etán. A reakció hőmérséklete -10° - $+150^{\circ}\text{C}$, előnyösen 0° - 100°C .

A /VI/ általános képletű nitro-vegyületek ugyancsak újak és előállításuk a találmány tárgyát képezi.

A /VI/ általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy /VIII/ általános képletű vegyületeket /V/ általános képletű vegyületekkel reagáltatunk, mimellett

A jelentése a /VIII/ általános képletben -OH csoport vagy egy reakcióképes kilépő csoport, mint halogénatom / előnyösen klór- vagy brómatom /, vagy egy aktivált észter csoport, amilyen pl. egy alkoxi-karbonil-oxi-csoport.



Ezeket az átalakításokat előnyösen egy közömbös, szerves oldószer jelenlétében végezzük, amilyen a benzol, toluol, metilén-klorid, éter, DMF, DMSO, THF, acetonitril vagy aceton, mégpedig előnyösen egy bázis jelenlétében, amilyen a trietil-amin, piridin, pikolin, -20°C - 150°C - előnyösen 0° és 50°C - közötti hőmérsékleten. Ha $A = -\text{OH}$, a reakciót egy kondenzáltatószer, pl. diklohexil-karbodiimid jelenlétében is végezhetjük.

Az /V/ általános képletű vegyületek ismertek vagy pl. oly módon állíthatók elő, hogy egy /IX/ általános képletű vegyületet egy /X/ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol

R_3 , R_5 , R_6 , R_{10} , R_{11} és R_{12} , valamint Y jelentése az /I/ általános képlettel kapcsolatban megadott és

Q jelentése egy szokásos kilépő csoport.

A reakció hőmérséklete rendszerint 0° - 200°C , előnyösen 10° - 150°C , mimellett poláris, közömbös oldószerben dolgozunk / amilyen pl. az N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, előnyösen dimetil-szulfoxid /, szervesetlen bázis, így nátrium-karbonát, kálium-karbonát ill. előnyösen kálium-hidroxid hozzáadása mellett. Az ilyen reakciókban képződő víz egy sztrippelőszer, pl. metilén-klorid, toluol, vagy benzol segítségével távolítható el a reakcióelegyből.

A /X/ általános képletben Q jelentése egy szokásos kilépő csoport / pl. halogénatom, különösen klór, bróm vagy jód; egy szulfonil-oxi-csoport, különösen benzol-szulfonil-oxi-, p-tozil-oxi-csoport / vagy egy rövidszénláncú alkil-szulfonil-oxi-, előnyösen meziloxi-csoport.

A /VII/ általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy előnyösen /XI/ általános képletű vegyületeket oxidálunk.

Ezt az eljárást ismerteti egyebek között a 29 25 175 sz. NSZK-beli szabadalmi leírás és az Angew.Chem. 92, p. 196, 1980 helye.

Az ezzel az eljárással kapott /VII/ általános képletű vegyületek / $R_4 = \text{H}$ /

adott esetben a nitrogénatomon alkilezhető, pl. a J.Heterocycl.Chem. p. 565, 1975 helye szerint.

A /XI/ általános képletű vegyületek és előállítási eljárásaik ismertek és a szakember számára ismert bármelyik módszer szerint előállíthatók / 1. pl.: Houben-Weyl, 7/4 kötet, 5. oldal, lábjegyzet /.

Az olyan /IV/ általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése -OH csoport, a /XII/ vagy /XIII/ általános képletű vegyületek elszappanosításával állíthatók elő, ahol B jelentése -OCH₃ vagy -OC₂H₅ csoport.

Az említett elszappanosítást előnyösen egy szervetlen bázissal - mint amilyen a NaOH vagy a KOH - végezhetjük egy oldószer, pl. víz és/vagy egy alkohol - előnyösen metanol vagy etanol - jelenlétében / 1.: Houben-Weyl, 9. kötet, p. 609, lábjegyzet /.

Az olyan /IV/ általános képletű vegyületek, amelyekben A jelentése reakcióképes kilépő csoport, a szakember által ismert módszerekkel állíthatók elő, pl. olyan /IV/ általános képletű vegyületekből, amelyekben A = OH.

A /XII/ általános képletű vegyületek újak és előállításuk ugyancsak a találmány tárgyát képezi.

A /XII/ és /XIII/ általános képletű vegyületek /XIV/ általános képletű vegyületekből állíthatók elő - e képletben B, R₁ és R₂ jelentése az előbbieken megadott - oly módon, hogy ezeket /III/ általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk.

Abban az esetben, ha a /XIV/ általános képletű vegyületekben a 3. helyzet foglalt, a /XII/ és /XIII/ általános képletű vegyületek keveréke keletkezhet, főként mégis a /XII/ általános képletű szulfonimidek. Ha a /XIV/ általános képletű vegyületekben a 3. helyzet szabad, csaknem kizárólag /XIII/ általános képletű vegyületeket kapunk.

Az említett reakciókat előnyösen az /A/ reakcióval / a /II/ és /III/ általános képletű vegyületek /I/-hez vezető reakciója / kapcsolatban megadott körülmények között végezzük.



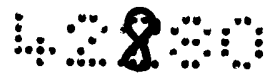
A /XIV/ általános képletű vegyületek ismert módszerekkel analóg módon állíthatók elő, pl. a Tetrahedron 33, p. 217, 1977 helye és a 3 001 579 sz. NSZK-beli szabadalmi leírás szerint.

A /III/, /VIII/, /X/, /XI/, /XIII/ és /XIV/ általános képletű kiindulási vegyület ismert vagy e vegyületek ismert képviselőivel analóg módon állítható elő.

Ugyancsak a találmány tárgyát képezi egy eljárás állatok parazita férgekkel szembeni megelőző védelmére, amelyre jellemző, hogy az /I/ általános képletű hatóanyagokat, illetőleg a hatóanyagot tartalmazó készítményeket takarmányhoz vagy itatóvizhez adjuk, vagy szilárd vagy folyékony alakban is orálisan, injekcióval vagy a "pour-on" / ráöntéses / módszer szerint beadagoljuk az állatoknak.

A melegvérűekben előforduló endoparaziták közül ugyanis a bélférgek nagy károkat okoznak. Így az ezen paraziták által megtámadott állatokra nemcsak a növekedés lassulása lehet jellemző, hanem ezek jelentős fiziológiai károsodásokat szenvedhetnek, ami akár elpusztulásukhoz is vezethet. Ezért nagy jelentősége van olyan gyógyszerek kifejlesztésének, amelyek alkalmasak a bélférgek és ezek különböző fejlődési stádiumban lévő alakjai elpusztítására, valamint az ilyen parazitákkal való fertőződés megelőzésére. Különösen veszélyesek azok a - férgek által okozott - betegségek, amelyeket a gyomor-bélrendszerben és más szervekben élősködő nematódák, cesztódák és trematódák idéznek elő és amelyek mindenekelett kérődzőknél / így juhokban, szarvasmarhákban és kecskéknél /, valamint lovaknál, sertéseknél, rőt vadaknál, kutyákban, macskákban és szárnyasoknál lépnek fel.

A helmintiázis által okozott károk a férgek által kiváltott megbetegedések krónikus, vagy mindenekelett epidémiás fellépése esetén a csordákban igen jelentősek lehetnek. Egyebek között a termékenység csökkenésében, az ellenállóképeség gyengülésében és a mortalitás növekedésében fejeződik ki.



A helmintiázis leküzdése és elkerülése ezért elsőrendű fontosságú feladatnak tekinthető, az ilyen - mindenekelőtt népgazdasági szempontból jelentős súlyú - kárpk megelőzése és csökkentése érdekében.

A leírásban a "bélféreg" fogalom különösen olyan parazita férgeket jelöl, amelyek a laposférgek / cesztódák, trematódák / és a fonálféreg / nematódák és hasonló / osztályába tartoznak, amilyenek a gyomor-bélrendszer és más szervek / pl. máj, tüdő, vese, nyirokrendszer, vér stb. / parazitái / galandféreg, szivóféreg és fonálféreg /.

Számos anthelmin tikus hatású anyag ismert ugyan, amelyeket a különböző féreg-fajták elpusztítására javasolnak. Ezek azonban nem alkalmazhatók teljesen kielégítő eredménnyel, akár azért, mivel elviselhető dózisban hatásspektrumuk nem merithető ki, vagy azért, mivel gyógyászati szempontból hatásos dózisokban nemkívánt mellékhatásokat vagy tulajdonságokat mutatnak. Ilyen vonatkozásban egyre jelentősebb szerepet játszik a jelenleg fokozott mértékben fellépő rezisztencia meghatározott anyag-féleségekkel szemben.

Igy pl. az irodalomban leirt albendazol / 1464326 sz. brit szabadalmi leírás; Am.J.Vet.Res. 38, p. 1425-1426, 1977; 37, p. 1515-1516, 1976; 38, p. 807-808, 1977; 38, p. 1247-1248, 1977 /ugyan rendelkezik egy meghatározott féregellenes spektrummal kérődzőknél, hatása benzimidazol-rezisztens nematódákkal és kifejezett májméttel szemben mégsem kielégítő, mivel mindenekelőtt az utóbbi kórokozó patogén szempontból fontos, nem érett, vándorló alakjait a gazdaállat szempontjából elviselhető dózisban nem támadja meg.

Meglepő módon most azt találtuk, hogy az /I/ általános képletű hatóanyag nemcsak - mint már említettük - intenzív anthelmintikus hatékonyságot mutatnak nematódákkal, cesztódákkal és trematódákkal szemben, hanem ezen túlmenően a melegvérűek szempontjából kedvező toxicitással rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárással előállított /I/ általános képletű új hatóanyagok pl. a

Rhabditida

Ascaridida

Spirurida

Trichocephalida

rendekbe tartozó parazita nematódák / rendszertan: K.I. Skrajabin /, vagy a

Cyclophyllidae

Pseudophyllidae

rendekbe tartozó cesztódák / rendszertan: Wardle & McLeod /, vagy a

Digenea

rendbe tartozó trematódák elpusztítására alkalmasak házi- és haszonállatokban, így szarvasmarhákban, juhokban, kecskékből, lovakban, sertésekben, macskákban, kutyákban és szárnyasokban.

Ezek a vegyületek az állatokba egységdózis alakjában vagy ismételt adagolással is bevihetők, mimellett az egyes adagok tömege, az állatfajtától függően, előnyösen 1 - 500 mg/kg testtömeg. Nyújtott alkalmazással sok esetben jobb hatást érünk el, vagy kisebb össz-dózis is kielégítőnek bizonyulhat.

A találmány szerinti szereket úgy állítjuk elő, hogy az /I/ általános képletű hatóanyagokat szakaszos kevertetéssel és/vagy őrlés segítségével folyékony és/vagy szilárd formálási segédanyagokkal hozzuk érintkezésbe és ily módon a készítmény anthelmintikus aktivitásának az alkalmazással összhangban álló optimális érvényesülését érjük el.

A formulázási lépések dagasztással, granulálással / granulátumok / és adott esetben sajtolással / pelletek / egészíthetők ki.

Formázási segédanyagként szolgálnak pl. a szilárd vivőanyagok, oldószeres és adott esetben a felületaktív anyagok / tenzidek /.

A találmány szerinti szerek előállításához a következő formázási segédanyagokat alkalmazzuk:

- szilárd vivőanyagok, pl. kaolin, talkum, bentonit, nátrium-klorid, kalcium-foszfát, szénhidrátok, cellulóz-por, gyapotmagliszt, polietilén-glikol-éterek,

- adott esetben kötőanyagok, így pl. zselatinok, oldható cellulóz-származékok, és
kivánt esetben felületaktív anyagok, pl. ionos vagy nemionos diszpergálószer-
rek, továbbá természetes kőzetporok, így kalcit-, montmorillonit vagy attapulgit-lisztek.

A fizikai tulajdonságok javítására nagydiszperzitású kovasav vagy nagydiszperzitású, szívóképes polimerizátumok adagolhatók. Szemcsézett, adszorptív granulátum-hordozóként porózus típusok / pl. horzsakő, téglatörmelék, szepiolit vagy bentonit; nemszorptív vivőanyagként pl. kalcit vagy homok vehető figyelembe.

Ezenkívül számos előgranulált, szervetlen vagy szerves anyag, különösen dolomit, vagy aprított növényi anyag alkalmazható.

Oldószerként a következők vehetők figyelembe:

- aromás szénhidrogének, előnyösen a C_8-C_{12} frakció, pl. xilol-elegyek vagy helyettesített naftalinok,
- ftálsav-észterek, így dibutil- vagy dioktil-ftalát,
- alifás szénhidrogének, pl. ciklohexán vagy paraffinok,
- alkoholok és glikolok, valamint ezek étereit és észtereit, pl. etanol, etilén-glikol, etilén-glikol-monometil- vagy etil-éter,
- ketonok, pl. ciklohexanon,
- erősen poláris oldószer, pl. N-metil-2-pirrolidon, dimetil-szulfoxid vagy dimetil-formamid, valamint
- adott esetben epoxidált növényi olajok, pl. epoxidált kókuszolaj, vagy szójaolaj és viz.

Felületaktív anyagként a formázandó /I/ általános képletű hatóanyag minősége függvényében nemionogén, kation- és/vagy anionaktív tenzidek jöhetnek számításba, amelyek jó emulgeáló, diszpergáló és nedvesítő tulajdonságokkal rendelkeznek. Tenzidkeverékeket is értünk.

Megfelelő anionos tenzidek lehetnek mind az ú.n. vizoldható szappanok, mind a vizoldható szintetikus felületaktiv vegyületek.

Szappanként magasabb / $C_{10} - C_{22}$ / zsirsavak alkáli-, alkálifém- vagy adott esetben helyettesített ammónium-sóit nevezhetjük meg, amilyen pl. az olaj- vagy sztearinsav vagy természetes zsirsav-keverékek - amelyek pl. kókuszdió-olajból vagy faggyúzsirból nyerhetők ki - nátrium- vagy kálium-sója.

Gyakran alkalmazunk ú.n. szintetikus tenzideket, különösen zsiralkohol-szulfonátokat, zsiralkohol-szulfátokat, szulfonált benzimidazol-származékokat vagy alkil-aril-szulfonátokat.

A zsiralkohol-szulfonátok vagy -szulfátok általában alkáli-, alkáli földfém- vagy adott esetben helyettesített ammónium-sók alakjában állnak rendelkezésre; a bennük jelenlevő alkil-csoport 8-22 szénatomos, mimellett az "alkil" fogalom az acil-csoportok alkil-részét is jelenti. Ilyen pl. a lignin-szulfonsav, a dodecil-kénsav-észter vagy egy természetes zsirsavakból előállított zsiralkohol-szulfát keverék Na- vagy Ca-sója. Ide tartoznak a zsiralkohol-etilén-oxid adduktumok kénsav-észtereinek és szulfonsavainak sói is.

A szulfonált benzimidazol-származékok előnyösen 2 szulfonsav-csoportot és egy, 8-22 szénatomos zsirsav-csoportot tartalmaznak. Alkil-aril-szulfonátok pl. a dodecil-benzol-szulfonsav, a dibutil-naftalin-szulfonsav vagy egy naftalin-szulfonsav-formaldehid kondenzációs termék Na-, Ca- vagy tri- etanol-amin-sói.

Formázási segédanyagként továbbá alkalmazhatók a megfelelő foszfátok is, amilyenek pl. egy p-nonil-fenol-/4-14/-etilén-oxid adduktum foszforsav-észtere sói vagy a foszfolipidek.

Nemionos tenzidként elsősorban alifás vagy cikloalifás alkoholok, telített vagy telítetlen zsirsavak és alkil-fenolok poliglikol-éter-származékaik jönnek szóba, amelyek 3-30 glikol-éter-csoportot és / az alifás / szénhidrogén-részben 8-20 szénatomot, az alkil-fenol alkil-csoportjában pedig

6-18 szénatomot tartalmazhatnak.

További megfelelő nemionos tenzidek a vizoldható, 20-250 etilén-glikol éter-csoportot és 10-100 propilén-glikol-éter-csoportot tartalmazó polipropilén-glikol/poli-etilén-oxid adduktumok, etilén-diamin-polipropilén-glikol/poli-etilén-oxid adduktumok és az alkil-láncban 1-10 szénatomot tartalmazó alkil-polipropilén-glikol poli-etilén-oxid adduktumai. Ezek a vegyületek 1 propilén-glikol egységre vonatkoztatva rendszerint 1-5 etilén-glikol egységet tartalmaznak.

Nemionos tenzidként a következő példákat említjük meg: nonil-fenol-polietoxi-etanol, ricinusolaj-poliglikol-éter, polipropilén-poli-etilén-oxid adduktum, tributil-fenoxi-polietoxi-etanol, polietilén-glikol és oktil-fenoxi-polietoxi-etanol.

Számításba vehetők ezenkívül a polioxi-etilén-szorbitánok zsírsav-észterei is, így a polioxi-etilén-szorbitán-trioleát.

A kationos tenzidek esetében mindenképp kvaterner ammónium-sókról van szó, amelyek N-helyettesítőként legalább egy, 8-22 szénatomos alkil-csoportot és további helyettesítőként rövidszénláncú, adott esetben halogénezett alkil, benzil- vagy rövidszénláncú hidroxil-alkil-csoportokat tartalmaznak. A sók előnyösen halogenidként, metil-szulfátként vagy etil-szulfátként vannak jelen, amilyen pl. a sztearil-trimetil-ammónium-klorid vagy a benzil-di-/2-klór-etil/-etil-ammónium-bromid.

A kikészítési technikában használatos tenzideket egyebek mellett a következő közlemények ismertetik:

McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual. Mc Publishing Co., Ridge-wood, New Jersey, 1981;

H. Stache: Tensid-Taschenbuch. C. Hanser Verlag, München/Wien, 1981.

Tabletták és bóluszok esetében kötőanyagként kémiaiilag átalakított, vízben vagy alkoholban oldható polimer természetes anyagok alkalmazhatók. / így keményítő-, cellulóz- vagy fehérje-származékok, pl. metil-cellulóz,

karboxi-metil-cellulóz, etil-hidroxi-etil-cellulóz; fehérjék, mint zein, zselatin stb. /, valamint szintetikus polimerek, pl. polivinil-alkohol, polivinil-pirrolidon stb. A tabletták tartalmaznak ezenkívül töltőanyagokat / pl. keményítőt, mikrokristályos cellulózt, cukrot, tejcukrot stb. /, csúsztatószerkeket és szétesést elősegítő anyagokat.

Ha az anthelmintikus szereket takarmánykoncentrátum alakjában készítjük ki, vivőanyagként pl. erőtakarmányt, takarmánygabonát vagy fehérjekoncentrátumot alkalmazhatunk.

Az ilyen takarmánykoncentrátumok vagy szerek a hatóanyagokon kívül tartalmazhatnak még adalékanyagokat, vitaminokat, antibiotikumokat, kemoterapeutikumokat vagy peszticideket, előnyösen bakteriosztatikus, fungisztatikus vagy kokcidiosztatikus hatású anyagokat, vagy hormonkészítményeket is, továbbá növekedéscélú vagy a növekedést elősegítő anyagokat - amelyek vágóállatok húsmínőségét befolyásolják - vagy olyan anyagokat, amelyek más módon hasznosak a szervezet számára.

Ha a szereket vagy az azokban található /I/ általános képletű hatóanyagokat közvetlenül a takarmányhoz vagy a marhahíttatóba adagoljuk, a kész takarmány vagy itatóvíz a hatóanyagokat előnyösen kb. 0,0005 - 0,02 tömeg% / 5-200 ppm / koncentrációban tartalmazza.

A találmány szerinti készítményeket a kezelendő állatoknak perorálisan, par-enterálisan, s.c. vagy helyileg adagolhatjuk, mimellett a készítmény oldat, emulzió, szuszpenzió / drench /, por, tabletták, bólusz és kapszula alakú lehet.

A találmány szerinti anthelmintikus készítmények rendszerint 0,1-99 tömeg% - különösen 0,1-95 tömeg% - /I/ általános képletű hatóanyagot és 99,9-1 - különösen 99,9-5 - tömeg% szilárd vagy folyékony adalékanyagot, ebből 0 - 25 tömeg% - különösen 0,1-25 tömeg% - tenzidet tartalmaznak.

Míg kereskedelmi forgalmazás tekintetében előnyben részesülnek a koncentrált készítmények, a végfelhasználó rendszerint hígított készítményeket

alkalmaz.

Ezek a készítmények tartalmazhatnak még további adalékanyagokat, így stabilizátorokat, habzsgátlókat, viszkozitás-szabályozókat, kötőanyagokat, rögzítőanyagokat, valamint más hatóanyagokat is, amelyek különleges hatások elérésére szolgálnak.

Az ilyen típusú, a végfelhasználó által alkalmazott anthelmintikus szerek ugyancsak a találmány részét képezik.

A következő példák a találmány közelebbi megvilágítására szolgálnak, anélkül, hogy azt korlátoznák.

1. Előállítási példák

Az /A/ eljárás szerint

1.1. Az 5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-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, kevertetve, 90⁰C-on tartunk. Ezután a fölösleges tionil-kloridot vákuumban ledesztilláljuk. 87,1 g 5-klór-2-nitro-benzoil-kloridot kapunk.

/b/ 5-klór-2-nitro-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-2-oxi/-anilid)

5,8 g 5-klór-2-nitro-benzoil-kloridot 50 ml metilén-kloridban oldunk és ehhez az oldathoz 0⁰C-on csepegtetve hozzáadjuk 8,0 g 4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-2-oxi/-anilin és 5,2 ml trietil-amin 50 ml metilén-kloriddal elkészített oldatát. 2 órán át szobahőmérsékleten való kevertetés után az oldószer kb. 80%-át forgó bepárlóban eltávolítjuk. A kapott kristálytömeget 100 ml dietil-éterrel kevertetjük, a kivált kristályokat 1N HCl oldattal és vízzel mossuk és még egyszer 100 ml dietil-éterrel kevertetjük. 9,6 g 5-klór-2-nitro-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-2-oxi/-anilid) kapunk, o.p. 216-218⁰C.

/c/ 2-amino-5-klór-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-2-oxi/-anilid)

8,0 g 5-klór-2-nitro-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-2-oxi/-anilid) 90 ml tetrahidrofuránban oldunk és 6 órán át szobahőmérsékleten, hidrogén-atmoszférában, 4 g 5%-os ródiium/szén jelenlétében hidrogénezzük. A reakcióelegyet ezután szűrjük és az oldószert desztilláljuk. A kapott nyersterméket dietil-éterrel kevertetjük. 5,5 g 2-amino-5-klór-benzoesav-

-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-2-oxi/-anilidet) kapunk fehér kristályok alakjában. O.p.: 180-184⁰C.

/d/ 5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-2-oxi/-anilid)

3,8 g 5-klór-2-amino-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-2-oxi/-anilidet) 8,6 ml piridinben oldunk és az oldathoz 0⁰C-on 2,0 g 4-klór-benzol-szulfonsav-kloridot adunk. A reakcióelegyet 16 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd 300 ml metilén-kloridot adunk hozzá és a kapott oldatot egymás után 100-100 ml 1N HCl-lel, telített NaHCO₃ oldattal és telített NaCl oldattal mossuk.

A szerves fázist ezután MgSO₄-gyel szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyersterméket dietil-éterrel való elkeveréssel tisztítjuk. Így 3,8 g 5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridil-2-oxi/-anilidet) kapunk, fehér kristályok alakjában. O.p.: 191-193⁰C.

A /B/ eljárás szerint

2.1. Eljárás 3,5-diklór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/4-trifluor-metil-6-ciklopropil-pirimidin-2-il-oxi/_anilid) előállítására

/a/ 3,5-diklór-2-(di-/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-etil-észter

50,0 g 3,5-diklór-antranilsav-etilésztert 210 ml száraz piridinben oldunk és az oldathoz szobahőmérsékleten részletekben hozzáadunk 138,0 g 4-klór-benzol-szulfonsav-kloridot. A reakcióelegyet 80-90⁰C-ra melegítjük és 28 órán át ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Lehülés után a reakcióelegyet jég/viz keverékre öntjük és 2N sósavval megsavanyítjuk. A ragacsos, olajos csapadékot dietil-éterben oldjuk, és a vizes fázist eltávolítjuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Magnézium-szulfát fölött való szárítás után az étert ledesztilláljuk és a visszamaradó kristályokat 4/1 dietil-éter/hexán eleggyel kevertetjük. A le-



szűrt kristályok tömege szárítás után 87,3 g; az összetétel a cím szerinti vegyületének felel meg. o.p.: 148-150°C.

/b/ 3,5-diklór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav

27,0 g 3,5-diklór-2-(di-/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-etil-észter, 139 ml 2N nátrium-hidroxid és 140 ml etanol szuszpenzióját 6 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, miközben a szilárd anyag teljesen oldatba megy. A reakcióelegy lehűlése után a kivált kristályokat szűrjük és 400 ml vízben oldjuk. 400 ml metanol hozzáadása után az elegyet 2N sósavval megsavanyítjuk, a kivált kristályokat szűrjük. 12,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, o.p. 188-190°C.

/c/ 3,5-diklór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/4-trifluor-metil-6-ciklopropil-pirimidin-2-il-oxi/-anilid)

4,0 g 3,5 diklór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesavat 10 ml tionil-kloridban szuszpendálunk. A reakcióelegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A fölös mennyiségű tionil-klorid ledesztillálása után a maradékot 20-20 ml toluolban kétszer bepároljuk. Az így kapott nyers, szilárd savkloridot 30 ml metilén-kloridban oldjuk.

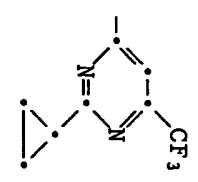
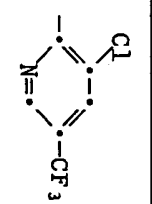
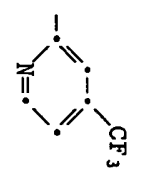
Ehhez az oldathoz jeges vízzel való hűtés közben lassan hozzácepegetünk egy oldatot, amely 3,3 g 4-/4-trifluor-metil/-6-ciklopropil-pirimidin-2-il-oxi/-anilint, o.p. 75-78°C, 2 ml trietil-amint és 20 ml metilén-kloridot tartalmaz. 24 órán át szobahőmérsékleten végzett kevertetés után a kivált szilárd anyagot szűrjük és kevés metilén-kloriddal mossuk. A nyersterméket 2N sósavval és vízzel mossuk, majd szárítjuk és 50 ml dietil-éterrel kevertetjük. 2,27 g cím szerinti vegyületet kapunk, o.p. 273-276°C. A bepárlási anyalúgok feldolgozása során a fenti módon eljárva további 2,06 g cím szerinti vegyületet különítünk el.

A leírt munkamenethez hasonló módon állíthatók elő a következőkben felsorolt vegyületek. A Táblázatok szerinti jegyzékek nem korlátozó jellegűek.

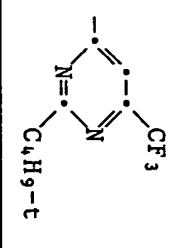
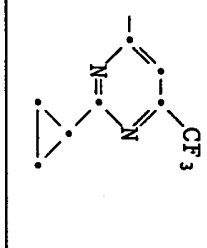
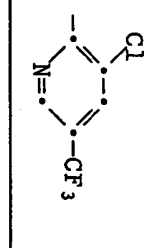
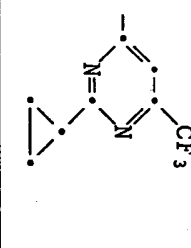


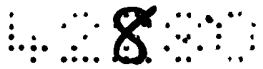
1. Táblázat

/Ia/ általános képletű vegyületek, amelyekben R₉ jelentése hidrogénatom

Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Het helyzete	Het	D.p.cj [°C]	E. áll. elj. vált.
1.1	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		199-201	A
1.2	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		191-193	A
1.3	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		162-165	A

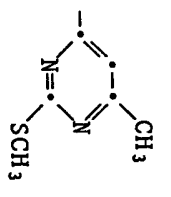
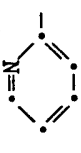






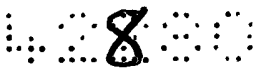
Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Het helyzete	Het	O [P] C]	E. áll. éj. vált.
1.4	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		203-204	A
1.5	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		273-276	B
1.6	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		285-286	B
1.7	5-SCH ₃	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		167-170	A

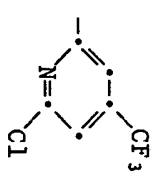
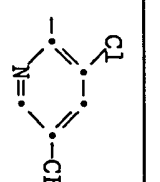
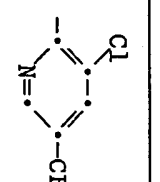
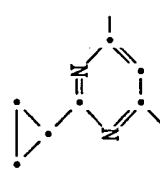
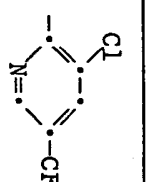


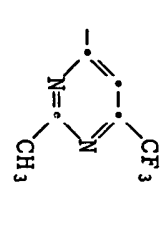
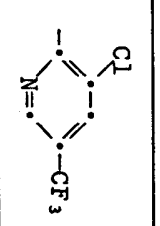
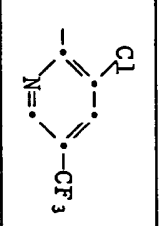
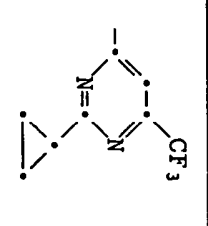
1. Táblázat / folyt. /

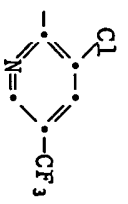
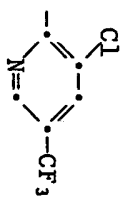
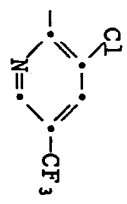
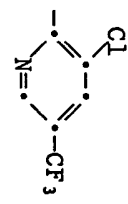
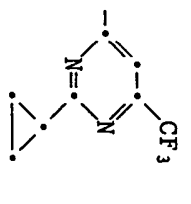
Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Het helyzetb	Het	O [P C]	E. áll. elj. vált.
1.8	5-Cl	H	H	H	H	H	4-NO ₂	H	4			A
1.9	6-CH ₃	3-OCH ₃	H	H	H	H	4-Cl	H	4			A
1.10	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4			A
1.11	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		258-260	B
1.12	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		309-312	B

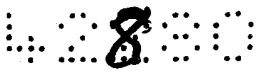
Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Het helyzete	Het	O.p. [°C]	E. áll. elj. vált.
1.13	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		264-265	B
1.14	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		228-231	B
1.15	5-Cl	3-Cl	H	H	2-izopropil	H	4-Cl	H	4		250-252	B
1.16	5-Cl	3-Cl	H	H	2-CH ₃	6-CH ₃	4-Cl	H	4		282-285	B
1.17	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		264-266	B
1.18	5-Cl	3-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4		256-259	B

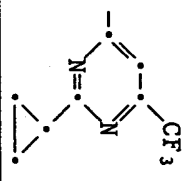
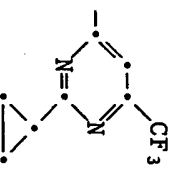


Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Het helyzete	Het	O.-P. [°C]	Eljár. vált.
1.19	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		175-177	B
1.20	5-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4			B
1.21	3-CF ₃	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		278-281	A
1.22	4-OCH ₃	6-CH ₃	H	H	H	H	4-Cl	H	4			B
1.23	5-S(O)CH ₃	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4			Utólagos oxidáció

Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Het helyzete	Het	O.p. [°C]	E.áll. elj. vált.
1.29	5-Cl	3-Cl	H	H	4-CH ₃	H	4-Cl	H	3		244-246	B
1.30	5-Cl	H	CH ₃	H	H	H	4-Cl	H	4		169-170	B
1.31	5-Cl	H	H	H	2-F	H	4-Cl	H	4		145-147	B
1.32	5-Cl	H	H	H	2-F	H	4-Cl	H	4		155-157	B

Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Het helyzete	Het	O.p. [°C]	E.áll. elj.vált.
1.33	5-Cl	H	H	CH ₃	H	H	4-Cl	H	4		176-178	A
1.34	5-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	3-Cl	4			A
1.35	5-Cl	H	H	H	4-Cl	H	4-Cl	H	3		188-190	A
1.36	5-Cl	H	H	H	4-Cl	H	4-F	H	3		214-218	A
1.37	5-OCH ₃	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4			B



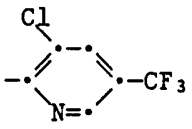
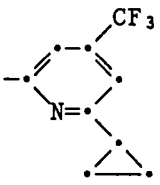
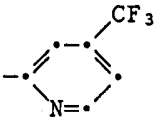
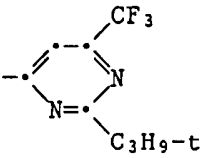
Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	Het helyzete	Het	O.P. [°C]	E. áll. elj. vált.
1.42	5-F	3-F	H	H	H	H	4-Cl	H	4		245-247	A
1.43	5-Cl	4-Cl	H	H	H	H	4-Cl	H	4			

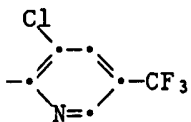
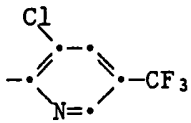
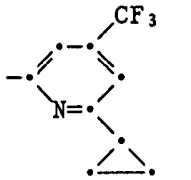
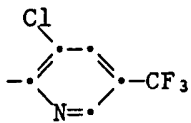
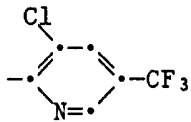
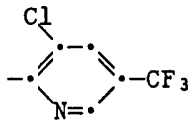
800

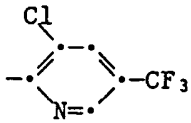
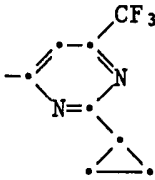
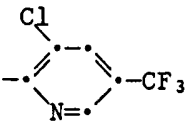
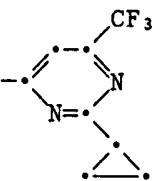


Megy.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R _e	Het helyzete	Het	O.P°cl	E. áll. elj. vált.
1.38	5-Cl	H	H	H	H	H	4-OCH ₃	H	4			A
1.39	4-Cl	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		197-200	B
1.40	6-CH ₃	H	H	H	H	H	4-CH ₃	H	4		207-211	B
1.41	5-F	H	H	H	H	H	4-Cl	H	4		231-233	A

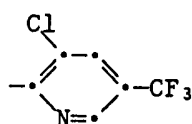
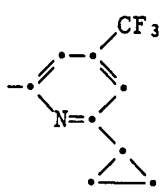
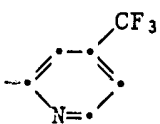
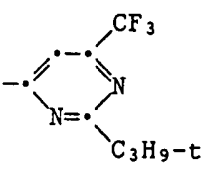
2. Táblázat : /IIa/ általános képletű köztitermékek

Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	R ₅	Het helyzete	Het	O _p . [°C]
2.1	5-Cl	H	H	H	H	H	4		180-184
2.2	5-Cl	H	H	H	H	H	4		175-177
2.3	5-Cl	H	H	H	H	H	4		182-183
2.4	5-Cl	H	H	H	H	H	4		173-174

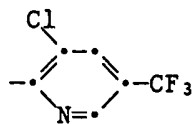
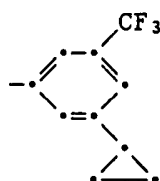
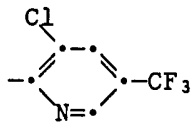
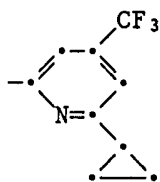
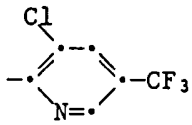
Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	R ₅	Het helyzete	Het	O.p. [°C]
2.5	5-Cl	H	H	CH ₃	H	H	4		190-192
2.6	4-Cl	H	H	H	H	H	4		218-220
2.7	5-SCH ₃	H	H	H	H	H	4		159-162
2.8	5-SCH ₃	H	H	H	H	H	4		157-161
2.9	3-CF ₃	H	H	H	H	H	4		165-167
2.10	5-Cl	H	H	H	4-Cl	H	3		193-194

Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	R ₅	Het helyzete	Het	O.p. [°C]
2.11	5-F	H	H	H	H	H	4		166-168
2.12	5-F	H	H	H	H	H	4		168-170
2.13	5-F	3-F	H	H	H	H	4		196-198
2.14	5-F	3-F	H	H	H	H	4		189-190

3. Táblázat: /VIa/ általános képletű
köztitermékek

Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Het helyzete	Het	O.p. [°C]
3.1	5-Cl	H	H	H	H	4		216-218
3.2	5-Cl	H	H	H	H	4		188-192
3.3	5-Cl	H	H	H	H	4		203-205
3.4	5-Cl	H	H	H	H	4		202-203

3. Táblázat / folyt. /

Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Het helyzete	Het	D.p. [°C]
3.5	4-Cl	H	H	H	H	4		214-216
3.6	4-Cl	H	H	H	H	4		195-198
3.7	5-Cl	H	H	H	4-Cl	3		168-170
3.8	5-SCH ₃	H	H	H	H	4		204-207
3.9	5-SCH ₃	H	H	H	H	4		221-224

3. Táblázat / folyt. /

Vegy. Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Het helyzete	Het	O.p. [°C]
3.10	5-F	H	H	H	H	4		181-182
3.11	5-F	H	H	H	H	4		206-207
3.12	5-F	3-F	H	H	H	4		217-218
3.13	5-F	3-F	H	H	H	4		219-220

2. Formálási példák / % = tömeg% /

2.1. Emulziós koncentrátumok

-----	a/	b/	c/
az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	25	40	50
Ca-dodecil-benzol-szulfonát	5	8	6
ricinusolaj-polietilén-glikol-éter / 36 mól etilén-oxid /	5	-	-
tributil-fenol-polietilén-glikol- éter / 30 mól etilén-oxid /	-	12	4
ciklohexanon	-	15	20
xilol-keverék	65	25	20

Ezekből a koncentrátumokból vízzel való hígítással bármilyen kívánt koncentrációjú emulzió előállítható.

2.2. Oldatok

-----	a/	b/	c/	d/
az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	80	10	5	95
etilén-glikol-monometil-éter	20	-	-	-
polietilén-glikol /MT 400/	-	70	-	-
N-metil-2-pirrolidon	-	20	-	-
epoxidált kókuszolaj	-	-	1	5
benzin / f.p. tartomány 160.190 ⁰ C /	-	-	94	-

/ MT = molekulatömeg /

Az oldatok alkalmasak a kis cseppek alakjában való felhasználásra.

2.3. Granulátumok

-----	a/	b/
az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	5	10
kaolin	94	-
nagydiszperzitású kovasav	1	-
attapulgit	-	90

A hatóanyagot metilén-kloridban oldjuk, igen kis cseppek alakjában permetezéssel felvisszük a hordozóra, majd az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. Ezek a granulátumok a marhatáphoz hozzákeverhetők.

2.4. Porozószerék

-----	a/	b/
az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	2	5
nagydiszperzitású kovasav	1	5
talkum	97	-
kaolin	-	90

A vivőanyagok és a hatóanyag intenzív összekeverésével a felhasználásra kész porozószert kapjuk.

2.5. Vizben diszpergálható porkeverék

-----	a/	b/	c/
az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	25	50	75
Na-lignin-szulfonát	5	5	-
olajsav	3	-	5
Na-diizobutil-naftalin-szulfonát	-	6	10
oktil-fenol-polietilén-glikol-éter			
/ 7-8 mól etilén-oxid /	-	2	-
nagydiszperzitású kovasav	5	10	10
kaolin	62	27	-

A hatóanyagot alaposan összekeverjük az adalékanyagokkal és megfelelő malmomban jól megőröljük. Permetezhető port kapunk, amely vízzel tetszés szerinti koncentrációjú szuszpenzióvá hígítható.

2.6. Emulziós koncentrátum

-----	a/	b/	c/
az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	10	8	60
oktil-fenol-polietilén-glikol-éter			
/ 4-5 mól etilén-oxid /	3	3	2
ricinusolaj-polietilénglikol-éter			
/ 35 mól etilén-oxid /	4	5	4

ciklohexanon	30	40	15
xilol-elegy	50	40	15

Ebből a koncentrátumból vízzel való higitással bármilyen kívánt koncentrációjú emulzió előállítható.

2.7. Porozószer

-----	a/	b/
az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	5	8
talkum	95	-
kaolin	-	92

A hatóanyagot a vivőanyaggal intenzíven összekeverjük és megfelelő malomban megőröljük. Így felhasználásra kész porozószeret kapunk.

2.8. Granulátum

az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	10
Na-ligninszulfonát	2
karboxi-metil-cellulóz	1
kaolin	87

A hatóanyagot összekeverjük az adalékanyagokkal, megőröljük és vízzel megnedvesítjük. Ezt a keveréket extrudáljuk, majd levegőáramban szárítjuk.

2.9. Granulátum

az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	3
polietilén-glikol /MT 200/	3
kaolin	94

/MT = molekulatömeg /

A finomra megőrölt hatóanyagot keverőben egyenletesen felvisszük a polietilén-glikollal megnedvesített kaolinra. Ily módon pormentes bevonatos granulátumot kapunk.

2.10. Szuszpenziós koncentrátum

az 1.Táblázat szerinti hatóanyag	40

etilén-glikol	10
nonil-fenol-polietilén-glikol-éter	
/ 15 móll etilén-oxid /	6
Na-lignin-szulfonát	10
karboxi-metil-cellulóz	1
37%-os vizes formaldehid-oldat	0,2
szilikonolaj, 75%-os vizes emulzió	0,8
viz	32

A finomra megőrölt hatóanyagot intenzíven összekeverjük az adalékanyagokkal. Így szuszpenziós koncentrátumot kapunk, amelyből vízzel való hígítással bármilyen kívánt koncentrációjú szuszpenzió előállítható.

2.11. Pelleték ill. bóluszok

I.		
az 1.Táblázat szerinti hatóanyag		33,0
metil-cellulóz		0,80
nagydiszperzitású kovasav		0,80
kukoricakeményítő		8,40
II.		
kristályos tejcukor		22,50
kukoricakeményítő		17,00
mikrokristályos cellulóz		16,50
magnézium-sztearát		1,00

A metil-cellulózt vízzel elkeverjük és duzzadni hagyjuk. A kovasavat belekeverjük az elegybe és homogénen szuszpendáljuk. A hatóanyagot összekeverjük a kukoricakeményítővel. Ebbe a keverékbe beledolgozzuk a vizes szuszpenziót és péppé gyúrjuk. Ezt az anyagot 12 mesh lyukbőségű szitán granuláljuk és a granulátumot szárítjuk./ I. fázis /.

A négy segédanyagot jól összekeverjük. / II. fázis /.

Ezt követően az I. és a II. fázist összekeverjük és pelleteket vagy bó-

luszokat sajtolunk.

3. Biológiai példák

Az anthelmintikus hatékonyságot a következő kísérletek segítségével határozzuk meg.

3.1. Vizsgálatok nematódákkal / *Haemonchus contortus* és *Trichostrongylus*

colubriformis / fertőzött juhokon

A hatóanyagot szuszpenzió alakjában, gyomorszondán keresztül vagy bendőbe adott injekcióval visszük be olyan juhokba, amelyeket előzőleg mesterségesen megfertőztünk nematódákkal, pl. *Haemonchus contortus*-szal és *Trichostrongylus colubriformis*-szal. Kísérletenként ill. dózisonként 1-3 állatot veszünk. Mindegyik juhot csak egyetlen egyszeri dózissal kezeljük.

Egy első értékelést oly módon hajtunk végre, hogy összehasonlítjuk a juhok ürülékében a kezelés előtt és után található, kiürített féregpeték számát.

7-10 nappal a kezelés után a juhokat levágjuk és felboncoljuk. A kiértékelést úgy végezzük, hogy megszámláljuk a kezelés után a bélben visszamaradt férgeket. Kontrollként ill. összehasonlítás céljából egyidejűleg és azonos módon fertőzött juhok szolgálnak.

Az 1. Táblázat szerinti, szuszpenzió alakjában bevitt hatóanyagok juhokban 50 mg/testtömeg-kg vagy ennél alacsonyabb dózisban a nematódák hatásának 90%-os vagy ennél nagyobb mértékű csökkenését eredményezik, a kezeletlen, de fertőzött összehasonlítási csoporthoz képest. Egyes /I/ általános képletű vegyületek, pl. az 1.1 és az 1.2, már 20 mg/testtömeg-kg dózisban a nematódák hatásának több, mint 90%-os csökkenését eredményezik.

3.2. Vizsgálatok *Fasciola hepatica*-val fertőzött juhokkal

A hatóanyagot szuszpenzió alakjában adagoljuk gyomorszondával vagy bendőbe adott injekcióval olyan juhoknak, amelyeket előzetesen *Fasciola hepatica*-

-val mesterségesen megfertőztünk. Kisérletenként és dózisonként 3 állatot veszünk. Mindegyik állatot csak egyszer, egyetlen dózissal kezelünk.

Az első értékelést úgy végezzük, hogy összehasonlítjuk a kezelés előtt és után a juhok ürülékében kiválasztott féregpeték számát összehasonlítjuk.

3-4 héttel a kezelés megkezdése után a juhokat levágjuk és felboncoljuk. A kiértékelést úgy végezzük, hogy megszámloljuk a kezelés után az epevezetékben visszamaradt májmétely-férgeket. Kontrollként ill. összehasonlításra egyidejűleg és azonos módon fertőzött, de nem kezelt juhok szolgálnak. A vizsgált hatóanyag hatékonyságának mértékét a májmétely-férgek e két csoportban meghatározott számának különbsége adja meg.

Az 1. Táblázat szerinti hatóanyagokat tartalmazó szuszpenziók jó eredményeket adnak. E szerint a májmétely által okozott megbetegedések száma 50 mg/kg testtömeg dózis esetében legalább 90%-kal csökken. Ennél alacsonyabb dózisok hasonló eredményekhez vezethetnek.

Szabadalmi igénypontok

1. /I/ általános képletű vegyületek és ezek fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sói; e képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos tio-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, nitro-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy $-SO_nR$ általános képletű csoport, amelyben R jelentése 1-2 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport és n értéke 0, 1 vagy 2,

R_2 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,

R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, nitro-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_{10} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy ciano-csoport,

R_{11} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szénato-

mos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio- vagy 1-6 szénatomos cikloalkil-csoport,

R_{12} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

Y jelentése =CH- vagy =N-.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, nitro-, 1-2 szénatomos alkoxi- vagy $-SO_nR$ általános képletű csoport, amelyben

R jelentése 1-2 szénatomos alkil- vagy fenil-csoport és
n értéke 0, 1 vagy 2, és

$R_2 - R_{12}$ és Y jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

3. Az 1. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületek és fiziológiai szempontból elfogadható savaddíciós sóik, amelyekben

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, R_8, R_9, R_{12}$ és Y jelentése az /I/ általános képlettel kapcsolatban megadott,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-3 szénatomos alkil-csoport,

R_{10} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio-, ciklopropil- vagy ciano-csoport és

R_{11} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio- vagy ciklopropil-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben

R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom, metil-, metoxi- vagy tio-metil-csoport,

R_2 jelentése hidrogénatom, metil-csoport vagy halogénatom,

R_3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,
 R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, metil-, metoxi-, trifluor-metil-
 vagy nitro-csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

R_9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénato-
 mos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos
 alkoxi-csoport,

R_{10} és R_{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4
 szénatomos alkil-, metil-tio-, trifluor-metil-, $-CF_2CCl_2F$, ciklopro-
 pil- vagy ciano-csoport,

R_{12} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

Y jelentése =CH- vagy =N-.

5. Az 1. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületek és gyógyásza-
 ti szempontból elfogadható savaddíciós sóik, amelyekben

R_1 jelentése 5-halogénatom vagy 4-halogénatom,

R_2 jelentése hidrogénatom,

R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1-2 szénatomos alkil-csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-5 szénatomos alkil-csoport,

R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, nitro-, 1-2
 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2
 szénatomos alkoxi-csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénato-
 mos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos
 alkoxi-csoport,

R_9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 széna-
 mos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos

alkoxi-csoport,

R_{10} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy ciano-csoport,

R_{11} jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos alkil-tio-, vagy 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport,

R_{12} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

Y jelentése =CH- vagy =N-.

6. Az 5. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületek, amelyekben

R_1 jelentése 5-klór- vagy 4-klór-atom,

R_2 jelentése hidrogénatom,

R_3 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport,

R_4 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport,

R_5 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R_6 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport,

R_7 jelentése hidrogénatom, halogénatom, metil-, metoxi-, trifluor-metil- vagy nitro-csoport,

R_8 jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

R_9 jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-2 szénatomos alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkil-, 1-2 szénatomos halogén-alkoxi- vagy 1-2 szénatomos alkoxi-csoport,

R_{10} és R_{11} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, metil-tio-, trifluor-metil-, $-\text{CF}_2\text{CCl}_2\text{F}$, ciklopropil- vagy ciano-csoport,

R_{12} jelentése hidrogénatom vagy halogénatom és

Y jelentése =CH- vagy =N-, mimellett

a piridin-oxi- vagy pirimidin-oxi-helyettesítő a fenil-csoport 3. vagy

4. helyzetéhez kapcsolódik.

7. Egy, az 1. igénypont szerinti, az /I/ általános képlet körébe tartozó vegyület, mégpedig a következők valamelyike:

5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/4-trifluor-metil-6-ciklopropil-pirimidin-2-il-oxi/-anilid),

5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi/-anilid),

5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/4-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi/-anilid),

5-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/4-trifluor-metil-6-terc.butil-pirimidin-2-il-oxi/-anilid),

3,5-diklór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/4-trifluor-metil-6-ciklopropil-pirimidin-2-il-oxi/-anilid),

3,5-diklór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/5-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi/-anilid).

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületként 4-klór-2-(/4-klór-fenil-szulfonil/-amino)-benzoesav-(4-/3-klór-5-trifluor-metil-piridin-2-il-oxi/-anilid).

9. Eljárás egy, az 1. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy

/A/ egy /II/ általános képletű vegyületet egy /III/ általános képletű benzol-szulfonsav-halogeniddel, vagy

/B/ egy /IV/ általános képletű vegyületet egy /V/ általános képletű vegyülettel

reagáltatunk - e képletekben

az $R_1 - R_{12}$ helyettesítő, valamint Y jelentése a /II/, /III/, /IV/ és /V/ általános képletben megegyezik e helyettesítőknek az /I/ általános képlettel kapcsolatban megadott jelentésével,

X jelentése a /III/ általános képletben halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, különösen klóratom és

A jelentése a /IV/ általános képletben halogénatom / előnyösen klór- vagy



brómatom, -OH csoport vagy egy, amino-csoporttal reagálni képes kilépő csoport -

és adott esetben egy /II/ általános képletű vegyületet - a képletben R_3 és R_4 vagy R_3 vagy R_4 jelentése hidrogénatom - utó-alkilezünk.

10. Anthelmintikus szer, azzal jellemezve, hogy fiziológiai szempontból elviselhető formázási segédanyagok mellett egy, az 1.-8. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületet tartalmaz.

11. Eljárás bélférgek melegvérűekben való elpusztítására, azzal jellemezve, hogy egy, az 1.-8. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületet anthelmintikusan aktív mennyiségben preventive vagy gyógyító jelleggel a melegvérűekben beadagolunk.

12. Az 1.-8. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületek alkalmazása egy, bélférgek melegvérűekben való elpusztítására irányuló eljárásban.

13. Az 1.-8. igénypont szerinti /I/ általános képletű vegyületek alkalmazása anthelmintikumok előállítására.

14. /VI'/ általános képletű vegyületek - e képletben

R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_{10} , R_{11} és R_{12} jelentése az 1. igénypontban meghatározott és

R_{13} jelentése $-NO_2$ vagy $-NHR_4$ általános képletű csoport, ahol

R_4 jelentése ugyancsak az 1. igénypontban meghatározott -.

A meghatalmazott:

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADAN KÖZEL
1061 BUDAPEST, DAKSZILÁR U. 10.
TELEFON: 153-3733

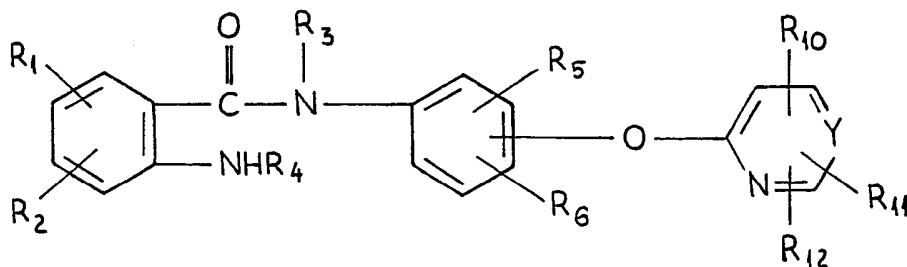
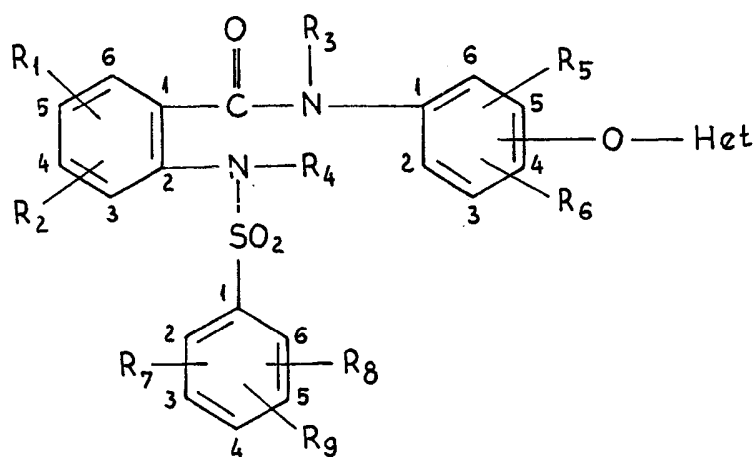
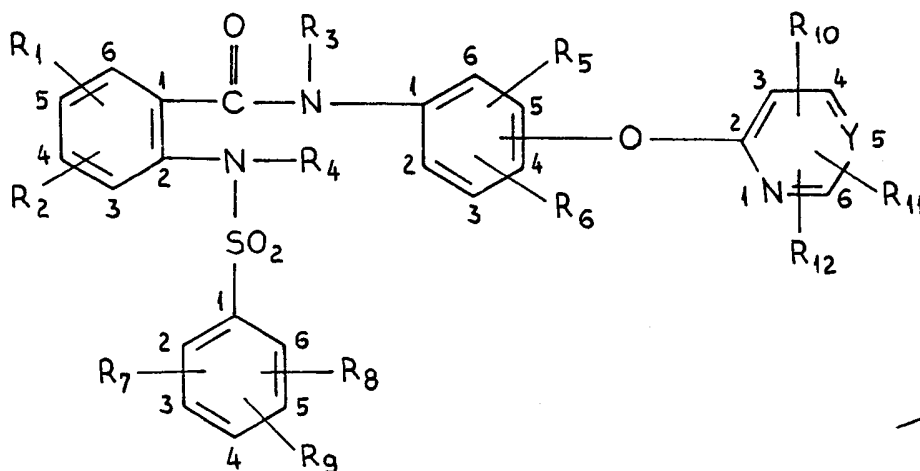
4 kopya megje

Handwritten signature

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

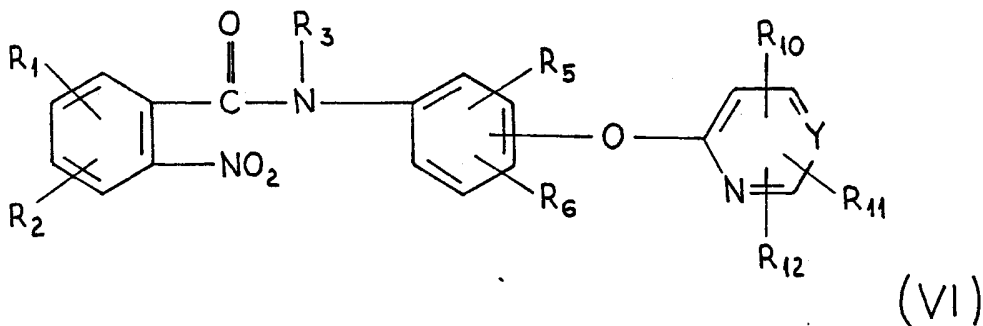
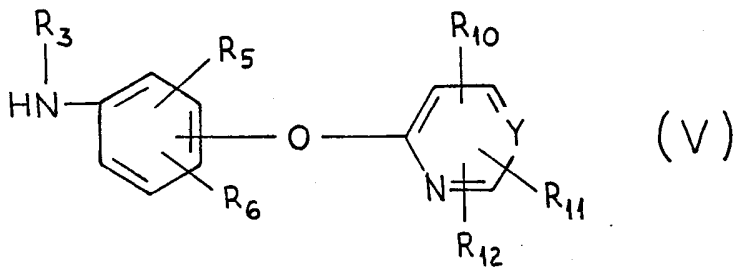
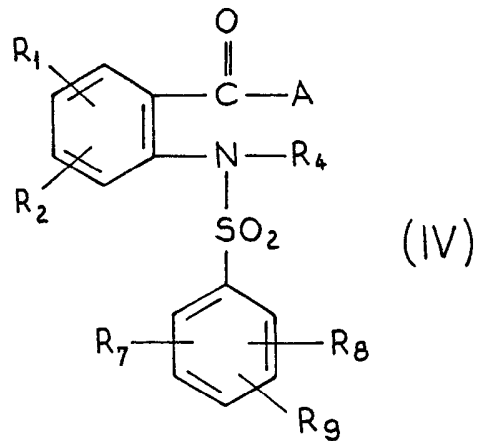
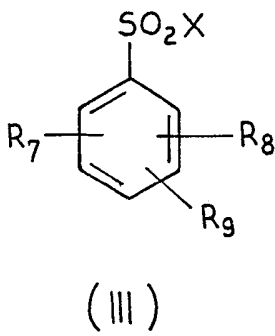
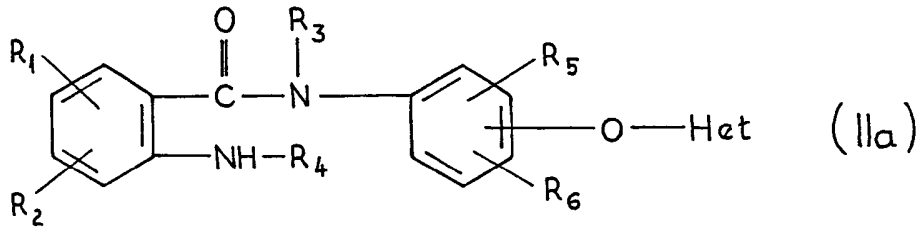
-54986-

4/1



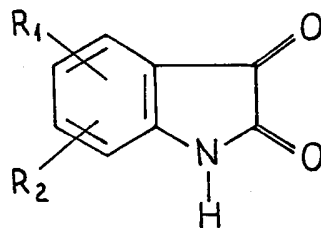
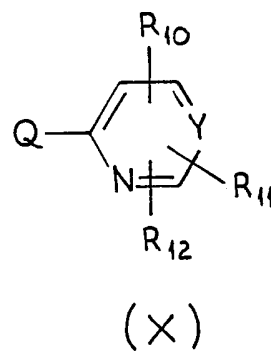
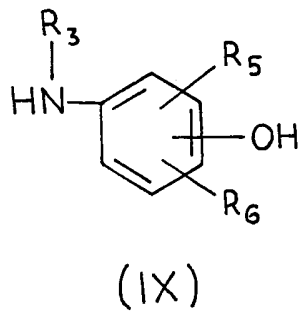
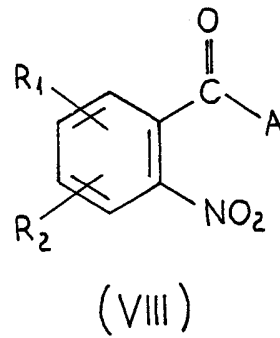
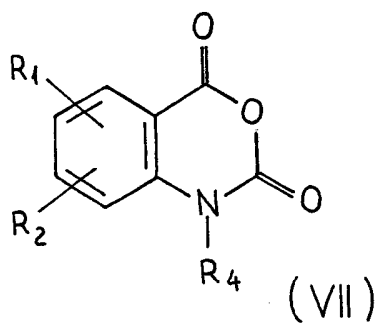
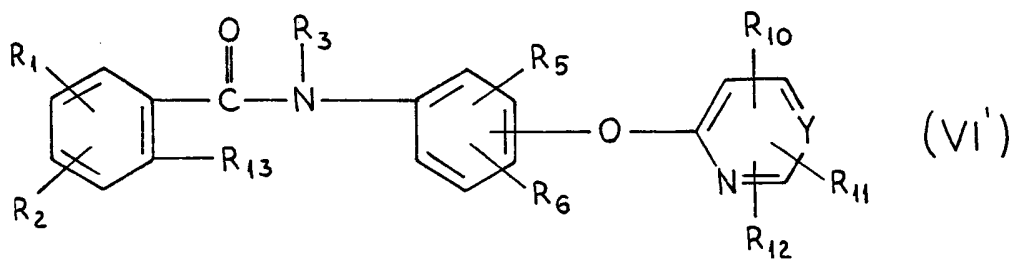
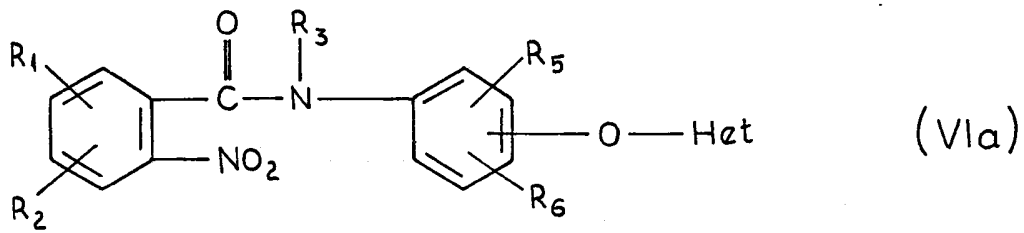
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

4/2



KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

4/3



KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

4/4

