



19 ES	11 21	NUMERO <b>463644</b>	10 A1
22		FECHA DE PRESENTACION <b>28 OCT. 1977</b>	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO P 26 50 014.1	52 FECHA 30 de octubre de 1.976	53 PAIS Alemania.
---	------------------------------------	----------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D   A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(4-FENOXI-FENIL)-1,3,5-TRIAZINAS.
---

71 SOLICITANTE (ES) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.
---

72 INVENTOR (ES) Dr. Axel Haberkorn y Jürgen Stoltefuss.
---

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE GOMEZ ACEBO.
----------------------------------

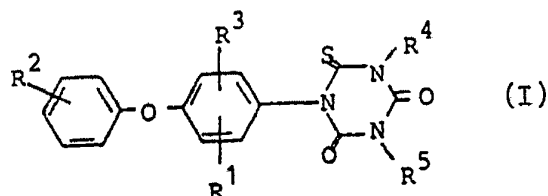
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20. JUN 1978

5. La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados de 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triazina, a varios procedimientos para su obtención y así como a su empleo como medicamento, especialmente como coccidioses táticos.

Ya es conocido que las 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triazinas tiene una eficacia contra la coccidiosis de las aves y mamíferos (publicaciones alemanas DOS 2.313.721, DOS 2.413.722).

10. Se ha descubierto ahora, sorprendentemente, que los nuevos derivados de 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triazina de fórmula

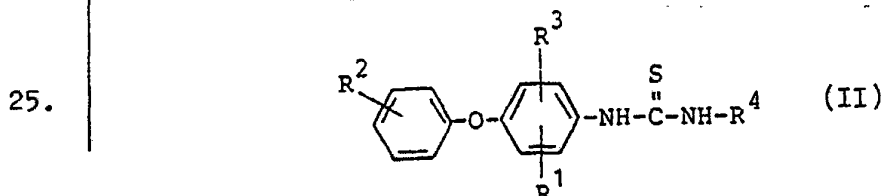


15. donde R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes o significan hidrógeno, alquilo, alcoxi, halogeno, o un resto sulfamilo, en caso dado sustituido, R<sup>2</sup> significa halogenoalquiltio, halogenoalquilsufinilo o halogenoalquilsulfonido, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo, alqueno o alquinilo, así como sus sales fisiológicamente compatibles tiene una excelente eficacia contra la coccidiosis de

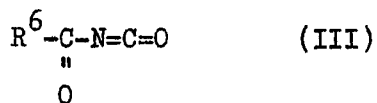
20. las aves y mamíferos.

Asímismo se ha descubierto que

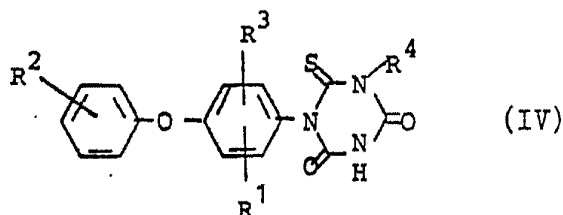
a) las 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triazinas de fórmula I se obtienen si. compuestos de fórmula



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con un carbonilisocianato sustituido de fórmula



5. donde R<sup>6</sup> significa un átomo de halogeno, un grupo alcoxi o un grupo ariloxi, y los derivados de 1,3,5-triazina sustituidos que así se forman, de fórmula

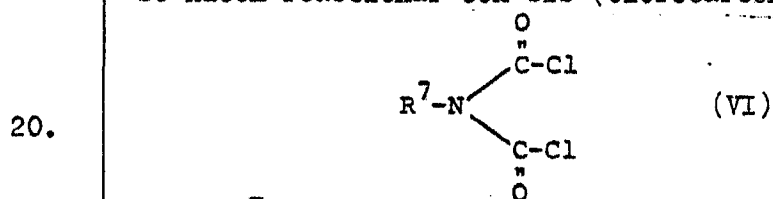


10. donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, en caso dado se aislan y, en caso dado se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula



donde A significa alquilo, alquenoilo o alquinilo y Z significa halogeno o

15. b) los derivados de 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triazina de fórmula (I), donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado y R<sup>5</sup> significa alquilo, así como sus sales fisiológicamente compatibles se obtienen si. compuesto de fórmula (II), donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con bis-(clorocarbonil)-aminas de fórmula



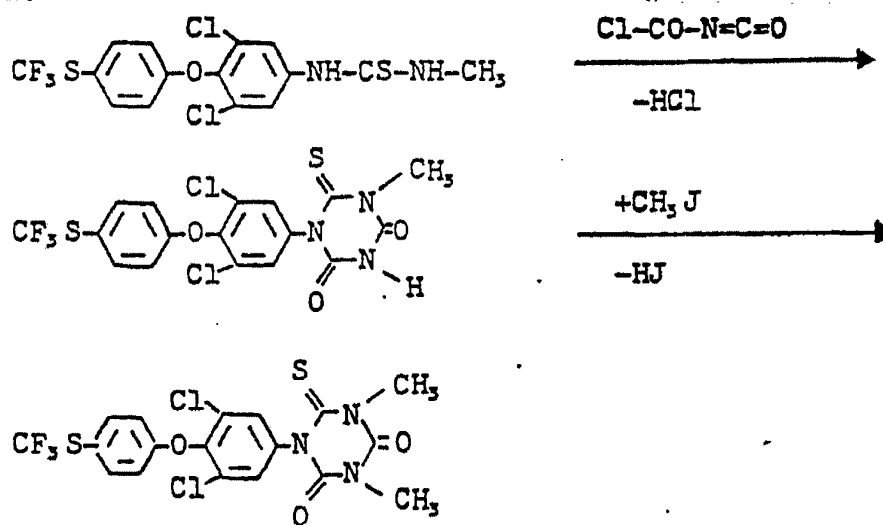
20. donde R<sup>7</sup> significa alquilo, en caso dado en presencia de aceptores de ácido.

Sorprendentemente, muestran las 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triazinas de la presente invención una mejor eficacia

con respecto a la coccidiosis de las aves y mamíferos que las 1-(4-fenoxi-fenil)-1,3,5-triazin-trionas anteriormente descri-  
tas y las sustancias comerciales conocidas por el actual estado  
de la técnica, tales como 3,5-dinitrotoluilamida, hidrocioruro  
5. de cloruro de 1- [4-amino-2-propil-5-pirimidinil)-metil]-2-  
picolinio, 3,5-dicloro-2,6-dimetilpiridona-4 así como los com-  
plejos de 4,4'-di-(nitro-fenil)- úrea y 4,6-dimetil-2-hidroxi-  
pirimidina.

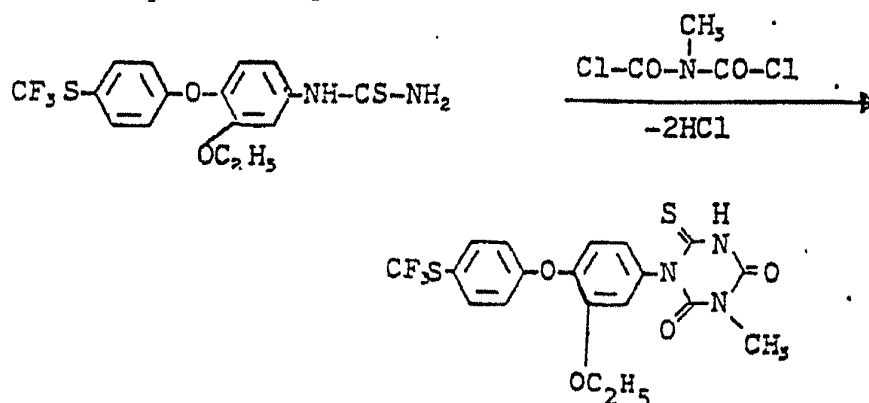
Además se caracterizan porque actúan tanto con-  
tra la coccidiosis de las aves como también la de los mamífe-  
ros. Este margen de eficacia no se conoce en los medios contra  
10. la coccidiosis que se encuentran en el mercado.

Empleando en la variante de procedimiento a la  
N- [3,5-dicloro-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil]-N'-me-  
15. til-tiourea y clorocarbonilisocianato y yoduro metílico como  
agente de alquilación, se puede representar el desarrollo de  
la reacción por el siguiente esquema de fórmula:



Empleando en la variante de procedimiento de la  
20. N- [3-etoxi-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil]-tiourea y N-  
metil-bis-(clorocarbonil)-amina como productos de partida en-

tonces el desarrollo de la reacción se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmula:



5. En las fórmulas I, II, IV, V y VI está por el alquilo  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  o A, el alquilo de cadena recta o ramificada, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos serán mencionados el metilo, en caso dado sustituido, etilo, n- e i-propilo, n- y- y terc-butilo.

10. En las fórmulas I, II, IV y V está por el alqueno  $R^4$ ,  $R^5$  o A el alqueno de cadena recta o ramificado, preferentemente con 2 hasta 6, especialmente 2 hasta 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados el etenilo, en caso dado sustituido, propenilo-(1), propenilo-(2) y butenilo-(3).

15. En las fórmulas I, II, IV y V está por alquínilo  $R^4$ ,  $R^5$  o A, el alquínilo de cadena recta o ramificada, preferentemente con 2 hasta 6, especialmente 2 hasta 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados etinilo, en caso dado sustituido, propinilo-(1), propinilo-(2) y butinilo-(3).

20. En las fórmulas I, II, III y IV está por alcoxi  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  el alcoxi de cadena recta o ramificada, preferentemente con 1 a 6, especialmente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos sean mencionados el metoxi, en caso dado sustituido,

24.

etoxi, n- e i-propoxi y n- e i-butoxi.

En las fórmulas I, II, III, IV y V está por halogeno  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  o Z, preferentemente fluor, cloro, bromo o iodo, especialmente cloro y bromo.

5. En las fórmulas I, II, y IV está por halogenoalquiltio  $R^2$ , el halogenoalquiltio con preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono y preferentemente 1 hasta 5, especialmente 1 hasta 3 átomos de halogeno iguales o diferentes, estando por átomos de halógeno preferentemente fluor, cloro y bromo, especialmente fluor y cloro. Como ejemplos sean mencionados trifluormetiltio, cloro-di-fluormetiltio, bromometiltio, 2,2,2-trifluoretiltio, y pentafluoretiltio.
10. En las fórmulas I, II y IV está por halogenoalquilsulfinilo  $R^2$  el halogenoalquilsulfinilo con preferentemente 1 hasta 4, especialmente 1 ó 2, átomos de carbono, y preferentemente 1 hasta 5, especialmente 1 hasta 3 átomos de halogeno iguales o diferentes, estando por átomos de halógeno preferentemente fluor, cloro y bromo, en especial fluor y cloro. Como ejemplos sean mencionados trifluormetilsulfinilo, cloro-di-fluormetilsulfinilo, bromometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoretilsulfinilo y pentafluoretilsulfinilo.
15. En las fórmulas I, II y IV está por halogenoalquilsulfonilo  $R^2$ , el halogenoalquilsulfonilo con, preferentemente, 1 hasta 4, especialmente, 1 ó 2 átomos de carbono y preferentemente 1 hasta 5, especialmente 1 hasta 3 átomos de halógeno iguales o diferentes, estando por átomos de halógeno preferentemente fluor, cloro y bromo, especialmente fluor y cloro. Como ejemplos sean mencionados trifluormetilsulfonilo, cloro-di-fluormetilsulfonilo, bromometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoretilsulfonilo y pentafluoretilsulfonilo.
20. En las fórmulas I, II y IV está por halogenoalquilsulfonilo  $R^2$ , el halogenoalquilsulfonilo con, preferentemente, 1 hasta 4, especialmente, 1 ó 2 átomos de carbono y preferentemente 1 hasta 5, especialmente 1 hasta 3 átomos de halógeno iguales o diferentes, estando por átomos de halógeno preferentemente fluor, cloro y bromo, especialmente fluor y cloro. Como ejemplos sean mencionados trifluormetilsulfonilo, cloro-di-fluormetilsulfonilo, bromometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoretilsulfonilo y pentafluoretilsulfonilo.
25. En las fórmulas I, II y IV está por halogenoalquilsulfonilo  $R^2$ , el halogenoalquilsulfonilo con, preferentemente, 1 hasta 4, especialmente, 1 ó 2 átomos de carbono y preferentemente 1 hasta 5, especialmente 1 hasta 3 átomos de halógeno iguales o diferentes, estando por átomos de halógeno preferentemente fluor, cloro y bromo, especialmente fluor y cloro. Como ejemplos sean mencionados trifluormetilsulfonilo, cloro-di-fluormetilsulfonilo, bromometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoretilsulfonilo y pentafluoretilsulfonilo.
30. En las fórmulas I, II y IV está por halogenoalquilsulfonilo  $R^2$ , el halogenoalquilsulfonilo con, preferentemente, 1 hasta 4, especialmente, 1 ó 2 átomos de carbono y preferentemente 1 hasta 5, especialmente 1 hasta 3 átomos de halógeno iguales o diferentes, estando por átomos de halógeno preferentemente fluor, cloro y bromo, especialmente fluor y cloro. Como ejemplos sean mencionados trifluormetilsulfonilo, cloro-di-fluormetilsulfonilo, bromometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoretilsulfonilo y pentafluoretilsulfonilo.

5. En las fórmulas I, II y IV está por sulfamoilo en caso dado sustituido  $R^1$  y/o  $R^3$  y preferentemente uno de los restos siguientes:  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NH-CH_3$ ,  $SO_2N(CH_3)_2$ ,  $SO_2NH-C_2H_5$ ,  $SO_2-N(C_2H_5)_2$ ,  $SO_2N\text{□}$ ,  $SO_2N\text{◇}$ ,  $SO_2N\text{○}O$ ,  $SO_2N\text{○}NH$ ,  $SO_2-N\text{○}N-CH_3$ .

En las fórmulas III está por ariloxi  $R^6$  preferentemente fenoxi.

10. Las tioureas de fórmula II, sustituidas, empleadas como productos de partida son ampliamente desconocidas, pero se pueden obtener facilmente, según métodos en sí conocidos,

15. a) bien haciendo reaccionar 4-aminodifeniléteres sustituidos con los isocianatos sustituidos correspondientes en disolventes inertes a temperaturas entre  $0^\circ C$  y  $100^\circ C$ , o en inversión de la secuencia
- b) haciéndoreaccionar entre sí amoniac o aminas sustituidas con los correspondientes 4-isocianato-difeniléteres sustituidos bajo las mismas condiciones, o
20. c) condensando las p-hidroxi-feniltioureas sustituidas con halogenoaromatos activados en disolventes apróticos tales como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico en presencia de bases, tales como hidruro sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico y otros más a temperatura entre  $20^\circ C$  y  $150^\circ C$ .

25. Los productos de reacción cristalizan bajo correspondiente dimensionado de la cantidad de disolvente por regla general al enfriar la solución. Literatura sobre la obtención de úrea alternativa a partir de aminas e isocianatos figura en Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl), IV edición,

30. tomo VIII, página 157 - 158.

Como ejemplos de los compuestos de partida de fórmula general II empleados en el procedimiento de la presente invención sean mencionados los siguientes:

5. N- $\int$ 3-morfolinosulfonilo-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil  $\int$ -  
N'-metil-tiourea
- N- $\int$ 3-cloro-5-metil-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil  $\int$ -  
N'-metiltiourea
- N- $\int$ 3-cloro-4-(4'-trifluormetilsulfonilo-fenoxi)-fenil  $\int$ -  
N'-metiltiourea
10. N- $\int$ 3,5-dimetil-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil  $\int$ -  
N'-metil-tiourea
- N- $\int$ 3-etoxi-4-(4'-trifluormetilsulfonilo-fenoxi)-fenil  $\int$ -  
N'-metil-tiourea
- N- $\int$ 3-etoxi-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil  $\int$ -tiourea
15. N' $\int$ 3-cloro-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil  $\int$ -N'alilo-  
tiourea

- Las bis-(clorocarbonil)-aminas de fórmula general (VI), utilizables según la presente invención en el procedimiento b) son en parte conocidas (véase artículo en Síntesis 1970, páginas 542-543) y, siempre que sean desconocidas se pueden obtener de forma análoga de diacildisulfuros anulares y cloración en disolventes orgánicos inertes, preferentemente en tetraclorocarbono.
- 20.

- Como diluyentes, tanto para la reacción de las tioureas de fórmula (II) con carbonilisocianatos de fórmula (III) (variante de procedimiento a), como también con bis-(clorocarbonil)-aminas de fórmula (VI) (variante de procedimiento b), así como de los derivados de 1,3,5-triazina de fórmula (IV) con compuesto de fórmula A-Z entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes para estas reacciones.
- 30.

5. Entre estos se encuentran además de la piridina, preferentemente los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, los hidrocarburos aromáticos halogenados, tales como clorobenceno y diclorobenceno, así como los éteres, tales como tetrahidrofurano y dioxano.

10. El ácido clorhídrico, que en caso dado se forma en la reacción, sale en forma gaseosa o se puede ligar mediante aceptores de ácido orgánicos o inorgánicos. A los aceptores de ácido pertenecen preferentemente las bases orgánicas terciarias tales como trietilamina, piridina, y otras más, o bases inorgánicas, tales como carbonatos alcalinos o alcalinotérreos.

15. Las temperaturas de reacción se pueden variar en un amplio margen para las etapas de reacción arriba mencionadas. Por lo general se trabaja entre unos 0°C y unos 150°C, preferentemente entre 20°C y 100°C.

La reacción se puede realizar en las etapas de reacción arriba mencionadas a presión normal o a presión más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

20. En la realización del procedimiento de la presente invención se emplean las sustancias que participan en la reacción preferentemente en cantidades molares.

25. Las nuevas sustancias activas, y sus sales, presentan fuertes efectos coccidiocidas. Tienen una alta eficacia contra las clases de coccidios de las aves, tales como por ejemplo *Eimeria tenella* (coccidiosis del apéndice de la gallina), *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. mivati*, *E. necatrix* y *E. praecox* (coccidiosis del intestino delgado/gallina). Los preparados se pueden emplear además para la profilaxis y tratamiento de infecciones coccidiosicas en

30.

otra clase de aves caseras. Las nuevas sustancias activas se caracterizan además por una eficacia muy alta en las infecciones por coccidios en los mamíferos. tal como por ejemplo del conejo (E. stiedae / coccidiosis del hígado, E. magna, E. media,, E. irresidua, E. perforans / coccidiosis del intestino), de las ovejas, de las reses y otros animales caseros, incluyendo el perro y el gato, así como de animales de laboratorios tales como ratón blanco (E. falciformis) y de la rata.

Se apreció además una eficacia contra la toxoplasmosis. En esta infección se pueden emplear los compuestos tanto para el tratamiento de los gatos que entran en consideración como segregadores de los estados infecciosos (oocistos) así como también para el tratamiento del hombre enfermo. Las infecciones por coccidios pueden conducir en los animales caseros a graves pérdidas y representan un verdadero problema, especialmente, en la cria de aves y mamíferos, tales como por ejemplo reses, ovejas, conejos y perros. Los agentes contra la coccidiosis hasta ahora conocidos se limitan en su eficacia en la mayoría de los casos a pocas clases de aves. El tratamiento y la profilaxis de la coccidiosis de los mamíferos representa hasta ahora un problema aún ampliamente sin resolver.

Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como mezclas previas para la administración con los piensos, tabletas, grageas, cápsulas, suspensiones y garabes.

La administración de los compuestos para combatir la coccidiosis se efectua generalmente en forma conveniente en o con los piensos o con el agua de beber, los compuestos se pueden sin embargo administrar también a los distintos anima-

les en forma de tabletas, bebidas medicinales , cápsulas o similares, o por inyección o por aplicación.

5. Un pienso conteniendo sustancia activa se prepara generalmente con los compuestos de la presente invención mezclando íntimamente aproximadamente unos 5 -5000, preferentemente unos 5 - 250 ppm de sustancia activa con un pienso nutritivamente equilibrado, por ejemplo, con el pienso para pollitos descrito en el ejemplo a continuación.

10. Cuando se ha de preparar un concentrado o una mezcla previa que finalmente se ha de diluir con el pienso a los valores arriba indicados se mezclarán por lo general aproximadamente un 1 hasta 30%, preferentemente un 10 hasta 20% en peso de sustancia activa con un excipiente orgánico o inorgánico comestible, por ejemplo, harina de maiz, o harina de maiz y soja o sales minerales, que contengan una pequeña cantidad de un aceite desempolvador comestible, por ejemplo, aceite de maiz, o aceite de soja. La mezcla previa así contenida se puede agregar al pienso para aves completo antes de su administración.

20. Como ejemplo para el empleo de las sustancias de la presente invención en los piensos para las aves entra en consideración la siguiente composición:

- 52,0000% de salvado de trigo para piensos
- 17,9980% de salvado de soja
- 25. 5,0000% de pienso de glutén de maiz
- 5,0000% de harina completa de trigo
- 3,0000% de harina de pescado
- 3,0000% de harina de tapioca
- 3,0000% de harina verde de lucerna
- 30. 2,0000% de gérmenes de trigo desmenuzados

- 5. 2,0000% de aceite de soja
- 1,6000% de harina de huesos de pescado
- 1,5000% de polvo de levadura
- 1,4000% de cal comestible carbonada
- 1,0000% de cal comestible acidofosfórica
- 1,0000% de melaza
- 0,5000% de levadura de cerveza
- 0,0020% de 1-/3-dicloro-4(4'-trifluormetiltio-  
fenoxi)-fenil/-3-metil-4,6-dioxo-2-  
tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina
- 10. 

---

100,0000 %

Un pienso de estos es adecuado tanto para aplicación curativa como también profiláctica.

- 15. El producto quimioterapéutico se puede emplear para el tratamiento individual bien como tal o también en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con distintos excipientes inertes entran en consideración las tabletas, cápsulas, grageas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires,
- 20. jarabes y similares. Tales excipientes comprenden diluyentes sólidos o materiales de carga, un medio acuoso esterilizado así como distintos disolventes orgánicos no tóxicos, y similares. Naturalmente pueden dotarse las tabletas que entran en consideración para administración oral y similares con aditivos de
- 25. edulcorantes y similares. El compuesto terapéuticamente eficaz deberá estar en el caso antes mencionado presente en una concentración de aproximadamente 0,5 - 90% en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba mencionado.

- 30. En el caso de aplicación oral pueden contener las

5. tabletas naturalmente también aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, junto con distintos aditivos tales como féculas, preferentemente fécula de patata y similares y aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, gelatina y similares. Para la formación de las tabletas se pueden emplear además lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. En el caso de las suspensiones y/o elixires acuosos destinados para la aplicación oral se pueden emplear la sustancia activa con distintos mejoradores del sabor, colorantes, emulsionantes y/o junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y compuestos o bien combinaciones similares.
- 10.

15. En el caso de aplicación parenteral pueden emplearse las soluciones de la sustancia activa en aceite de sésamo o de cacahuete o del propilenglicol acuoso o N,N-dimetilformamida.

20. Los nuevos compuestos se pueden contener en cápsulas, tabletas, pastillas, grageas, ampollas, etc, también en forma de unidades de dosificación, adaptándose cada unidad de dosificación de manera que suministren una dosis individual del componente activo.

Los polvos y las formulaciones de espolvoreamiento se preparan empleando excipientes sólidos o líquidos adecuados.

25. De las nuevas sustancias activas se pueden emplear en forma usual, estando especialmente destinadas para su aplicación con los piensos. Pero también se pueden aplicar, por ejemplo, en el tratamiento de la coccidiosis de los mamíferos y de la toxoplasmosa por vía oral, parenteral o dérmal en las formulaciones arriba indicadas.

30. Como dosificaciones para la práctica entran en

5. consideración, para el tratamiento y la profilaxis de la coccidiosis de aves, ante todo la coccidiosis en las gallinas, patos, gansos y pavos, mezclas de 5 - 100 ppm, preferentemente 10 - 100 ppm, a los piensos que, en casos especiales, debido a su buena compatibilidad pueden ser elevados. Se pueden lograr una disminución de la dosis mediante combinación con amida de ácido imidazol-4,5-dicarboxílico o sulfonamidas, tales como por ejemplo las p-amino-benzenosulfonamidas de la 2-amino-4,6-dimetil-pirimidina, de la 2-aminoquinoxalina, de la 2-amino-5-metoxi-pirimidina, así como de la 2-amino-4-metil-pirimidina, ya que aquí se alcanza una eficacia potenciadora.

10. Para el tratamiento individual, por ejemplo, en la coccidiosis de los mamíferos o en la toxoplasmosis ha demostrado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal por

15. via para lograr resultados eficaces. Sin embargo, en caso dado puede ser necesario variar las cantidades indicadas, y esto, en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de la vía de aplicación, pero también en base de

20. la clase de animal y de su comportamiento individual con respecto al medicamento o bien a la clase de la formulación y el momento o bien intervalo en que se efectua la administración, Así, en algunos casos puede ser suficiente una cantidad inferior a la cantidad mínima antes mencionada mientras en otros

25. casos se habrá de sobrepasar el límite superior mencionado. En el caso de una aplicación de mayores cantidades puede ser recomendable repartir éstas en varias dosis individuales durante el día. Para la aplicación en la medicina humana se ha previsto el mismo margen de dosificación. En forma correspondiente

30. valen también las ulteriores exposiciones de arriba.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan por una alta eficacia contra los coccidios de las aves y mamíferos que son muy superiores a aquella de los preparados comerciales conocidos tales como del hidrocioruro del cloruro de 1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidinil)-metil]-2-picolinio.

La eficacia coccidiocida de dos compuestos de la presente invención se ha representado en forma ejemplar en la tabla I en comparación con el hidrocioruro del cloruro del 1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidil)-metil]-2-picolinio (=P). Como ejemplo para la eficacia sobre la coccidiosis de las aves se han mencionado Eimeria tenella (coccidiosis del intestino ciego/gallina).

Pollitos de once días de edad se infectan con 30.000 oocistos esperulantes de Eimeria tenella el provocador de la coccidiosis del intestino ciego hirviéndose del control sin tratar un 30 hasta 70% de los animales. Los pollitos sobrevivientes segregan del séptimo al noveno día después de la infección diariamente 300.000 hasta 500.000 oocistos por gramo (OpG) de excremento. En el transcurso de la enfermedad se presenta una considerable influenciación del aumento de peso y unas fuertes variaciones patológica, macroscópicamente apreciables, en los intestinos ciegos, que conducen a fuertes sangrados. Al comprobar la eficacia con respecto a E. tenella se administraron los compuestos de la presente invención desde tres días antes de la infección hasta nueve días después de la infección, (final del ensayo) con el pienso.

El número de oocistos se determino con ayuda de la cámara de Mc-Master (véase engelbrecht et al., Parasitologische arbeitsmethoden in Medizin und Veterinärmedizin, página

172, Akademie-Verlag Berlin 1.965).

Los daños macroscópicamente apreciables, debidos a la infección, se clasifican en 0= ningún daño. o secreción de sangre, += daños y secreción de sangre débil, ++= daños y secreción de sangre moderada, +++=daños o bien secreción de sangre fuerte. La influenciación en el desarrollo del peso se determina pesando los animales del ensayo al principio y al final del ensayo y comparandolos con los animales de control sin tratar infectados.

5.

10.

TABLA 1

Comparación del efecto de los ejemplos de ejecución nº 2 y nº 10 con el del hidrócloruro del cloruro de 1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidinil)-metil]-2-picolinio (=P)

Criterios	50 ppm en el pienso			25 ppm en el pienso			10 ppm en el pienso			Control infectado sin tratar
	Obtención seg. Ejemplo			Obt. seg. Ejemplo			Obtención según el Ejemplo			
	2	10	P	2	10	P	2	10	P	
Mortalidad	0/3	0/3	0/5	0/3	0/3	0/6	0/3	0/3	1/3	2/6
Segregación de oocistios en % del control infectado sin tratar	0	0	46%	0	0	75%	0	1%	82%	100
Aumento de peso en % del control no infectado sin tratar	97%	95	63%	107%	92%	90%	105%	97%	25%	38
Segregación de sangre con los excrementos x)	0	0	+	0	0	++	0	0	++	+++
Resultado macroscópico de la sección x)	0	0	++	0	0	++	0	0	+++	+++

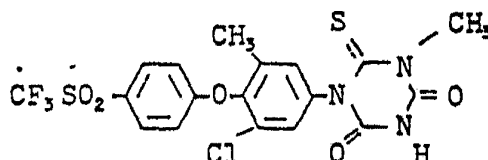
15.

x) las variaciones patológicas debidas a la infección o bien la secreción de sangre sean denominado como sigue  
 +++=fuerte ++= moderada +=reducida 0= ninguna variación.

Ejemplos de obtención

EJEMPLO 1

20.



5. 4,38 g (10 m moles) de N- $\sqrt{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-trifluormetil-sulfonil-fenoxi)-fenil/ $\sqrt{3}$ -N'-metil-tiourea del p.f. 223°C se suspenden en 60 cc de tolueno absoluto y a 20° se mezclan gota a gota bajo agitación con 1,27 g (12 m moles) de clorocarbonylisocianato en 5 cc de tolueno absoluto. De la solución formada se separa pronto un cristalizado. Se hierve durante 30 minutos, se separa por succión en caliente y se lava con tolueno y éter.

10. P.f. 274°C, rendimiento: 3,6 g de 1- $\sqrt{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-trifluormetilsulfonil-fenoxi)-fenil/ $\sqrt{3}$ -metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, (71% de la teoría).

Del filtrado se obtiene, después de concentrar por evaporación en vacío y agitar con isopropanol otros 0,7 g del p.f. 273°C con lo que el rendimiento se eleva a un 97% de la teoría.

15. En forma análoga se obtiene los siguientes compuestos:

EJEMPLO 2

1- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-trifluormetilsulfonilo-fenoxi)-fenil/ $\sqrt{3}$ -metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 271°C.

20. EJEMPLO 3

1- $\sqrt{3}$ -morfolinosulfonilo-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil/ $\sqrt{3}$ -metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 271°C.

EJEMPLO 4

25. 1- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil/ $\sqrt{3}$ -metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 255°C.

EJEMPLO 5

1- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4'-trifluormetilsulfonilo-fenoxi)-fenil/ $\sqrt{3}$ -metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 294°C.

30. EJEMPLO 6

1- $\sqrt{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 304°C.

EJEMPLO 7

5. 1- $\sqrt{3}$ -cloro-5-metil-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 222°C.

EJEMPLO 8

10. 1- $\sqrt{3}$ -etoxi-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 294°C.

EJEMPLO 9

1- $\sqrt{3}$ ,5-dimetil-4-(4'-trifluormetilsulfonilo-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 228°C.

15. EJEMPLO 10

1- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina p.f. 321°C.

EJEMPLO 11

20. 1- $\sqrt{3}$ -metil-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 243°C.

EJEMPLO 12

1- $\sqrt{3}$ -metil-4-(4'-trifluormetilsulfonilo-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 255°C.

25. EJEMPLO 13

1- $\sqrt{3}$ -etoxi-4-(4'-trifluormetilsulfonilo-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 218°C.

EJEMPLO 14

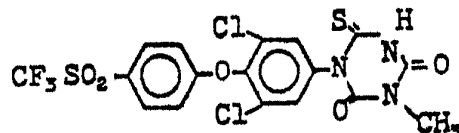
30. 1- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-alilo-4,6-dioxo-2-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina, p.f. 149°C.

EJEMPLO 15

1- $\sqrt{3}$ -etoxi-4-(4'-trifluormetiltio-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -  
2,4-dioxo-6-tioxo-hexahidro-1,3,5-triazina p.f. 261°C.

EJEMPLO 16

5.



10.

8,9 g de (20 m moles) de N- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-trifluormetil-  
sulfonilo-fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -tioúrea se suspenden en 150 cc de  
tolueno absoluto. A 0°C hasta 5°C se gotean bajo agitación  
3,3 g (21 m moles) de N-metil-bis-(clorocarbonilo)-amina. Se  
agitan durante 30 minutos a 20°C, se calientan lentamente has-  
ta hervir y se hierve durante 60 minutos. El precipitado ob-  
tenido se disuelve mediante adición de 50 cc de tolueno abso-  
luto. Se hierve durante otros 30 minutos, se enfría y se con-  
centra en evaporación. La mezcla se agita con unos 200 cc de  
éter; el precipitado obtenido se separa por succión y se lava  
con éter. El precipitado se agita con 300 cc de éter, se se-  
para por succión, se lava con éter y se obtiene 2,8 g (26,6%  
de la teoría) de 1- $\sqrt{3}$ ,5-dicloro-4-(4'-trifluormetilsulfonilo-  
fenoxi)-fenil $\sqrt{7}$ -3-metil-2,4-dioxo-6-tioxo-hexahidro-1,3,5- tria-  
zina del p.f. 206°C.

15.

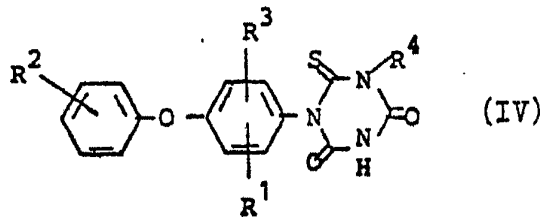
20.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,  
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse  
constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son sus-  
ceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren  
su principio fundamental.

25.



forman, de fórmula



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado de arriba, en caso dado se aísla y en caso dado se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

5.

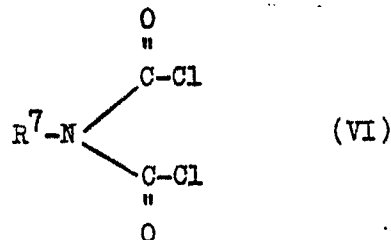
A - Z

(V)

donde A significa alquilo, alquenilo o alquinilo y Z significa halógeno, o si para obtener los derivados de 1-(4-fenoxifenil)-1,3,5-triazina de fórmula I, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado arriba indicado y R<sup>5</sup> significa alquilo,

10.

así como sus sales fisiológicamente compatibles, los compuestos de fórmula II, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado de arriba, se hacen reaccionar con bis-(clorocarbonil)-amina de fórmula



15.

donde R<sup>7</sup> significa alquilo, en caso dado en presencia de aceptores de ácido y los productos finales obtenidos según lo arriba indicado se transforman en caso dado con ácidos de sus sales fisiológicamente compatibles.

20.

2.- Procedimiento para la obtención de 1-(4-fenoxifenil)-1,3,5-triazinas, tal y como queda sustancialmente descritos en la presente Memoria.

mle

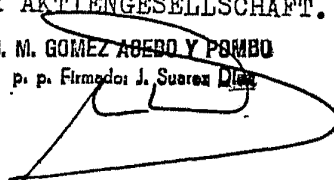
Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 28 OCT. 1977

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GÓMEZ ABEJO Y POMBO

p. p. Firmados J. Suarez ~~Díaz~~



mE