



320802

P.- 30.846

8 FEB. 1966

Case A-55/60

8 FEB. 1966

320802

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

formulada el 16 de Diciembre de 1.965, con el nº. 320.802

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MONSANTO CHEMICALS (AUSTRALIA) LIMITED, entidad australiana, establecida en Somerville Road, West Footscray, Victoria, Australia, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-(2'-TIAZOLIN-2'-il)-BENCIMIDAZOLES"

=====

La presente invención se refiere a nuevos benci  
midazoles 2-sustituídos, que son útiles, entre otras cosas, como productos tóxicos biológicos, particularmente para combatir la helmintiasis, es decir, para el tratamiento de animales que padecen infección del conducto gas  
trointestinal, debida a gusanos parásitos. En los productos de la invención se combina un alto grado de actividad contra los parásitos, y baja toxicidad para el paciente,

5

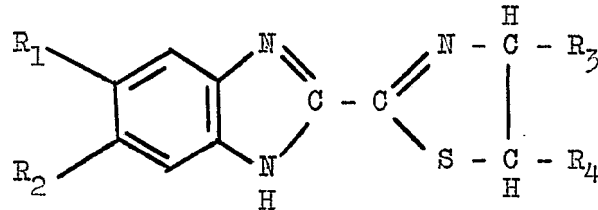
320802



y, además, su manufactura es relativamente barata.

Los nuevos compuestos de la invención son los 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazoles que tienen la fórmula estructural:

5



10 donde  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan de entre hidrógeno, halógeno, grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive, y grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive; y  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan de entre hidrógeno y grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive.  $R_1$  y/o  $R_2$  se seleccionan convenientemente de entre hidrógeno, cloro, metilo, etilo, metoxi y etoxi, mientras que  $R_3$  y/o  $R_4$  se seleccionan convenientemente de entre hidrógeno y metilo. Son ilustrativos de los compuestos abarcados por la invención el 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol; 2-(2'-tiazolín-2'-il)-5,6-dimetilbencimidazol, 2-(2'-tiazolín-2'-il)-5-clorobencimidazol, 2-(2'-tiazolín-2'-il)-5-metoxibencimidazol, y 2-(4'-metil-2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol.

15

20

25 La aplicación veterinaria de los compuestos especificados de la invención, para el tratamiento de la helmintiasis en animales, se puede efectuar usando preparaciones antihelmínticas, por ejemplo en forma de suspensión acuosa dispuesta para su uso, o en forma de polvo humedecible por agua o dispersable en agua, que se mezcla

30 con agua antes de usarlo como bebida purgante; o en forma



de tabletas o cápsulas de formulación adecuada; o se pueden mezclar los compuestos especificados con piensos o alimentos para los animales, en forma de polvo seco o en forma granular. Las preparaciones antihelmínticas que con  
5 tienen los compuestos especificados de la invención se ad  
ministran preferiblemente por vía oral, como purga líquida, o como tabletas o cápsulas, en forma de dosis unitaria, ya que se considera generalmente que esta es la forma más eficaz de combatir la helmintiasis. Como alternati  
10 va, los compuestos especificados de la invención se pueden incorporar en pastillas para lamer, o bloques, de urea o de sal, de forma que los animales reciban el material antihelmíntico con la urea o la sal.

Una formulación de suspensión líquida puede con  
15 tener de 3 a 50% en peso/vol., preferiblemente de 5 a 30% en peso/vol., de compuesto activo, junto con un agente dispersante y un agente estabilizante. La siguiente es una formulación típica:

20	Compuesto activo	5 a 15 partes en peso
	Agente dispersante	0,5 a 2 partes en peso
	Agente estabilizante	1 a 15 partes en peso
	Conservador	el necesario
	Agua	c.s. para 100 volúmenes

25 Son agentes dispersantes adecuados aquellos que contienen grupos sulfonato, por ejemplo lignosulfonato sódico, o los polímeros sulfonados de fenol o naftol y formaldehído. Se puede emplear bentonita como agente esta  
30 bilizante, aunque se pueden usar coloides protectores tales como polialcohol vinílico, carboximetilcelulosa, alginato sódico, y similares. Las formulaciones se pueden pre

320802



parar mezclando muy enérgicamente el compuesto activo y el agua, que ya contiene disueltos en ella los agentes dispersantes, y otros componentes, mediante un equipo adecuado de mezclad<sup>o</sup> mecánico.

5                   Una formulación de polvo humedecible o dispersa-  
ble en agua puede contener aproximadamente de 50 a 98% en  
peso/peso de compuesto activo, junto con un agente humec-  
tante y un agente dispersante. También se puede añadir un  
10                   diluyente, tal como caolín, si se necesita una concentra-  
ción menor de aproximadamente 95% en peso/peso. Puede ha-  
ber presente un agente contra la formación de espuma y,  
en algunos casos, un agente estabilizante. La siguiente  
es una formulación típica:

	Compuesto activo	50 a 90 partes en peso
15	Agente humectante	0 a 2 partes en peso
	Agente dispersante	0 a 2 partes en peso
	Agente estabilizante	0 a 10 partes en peso
	Agente contra la forma- ción de espuma	0,01 a 1 partes en peso
20	Agua	0 a 5 partes en peso

                  Son agentes humectantes adecuados los aductos  
no iónicos de alcoholfenol y óxido de etileno, tales como  
octilfenol o nonilfenol condensados con 10 moles de óxido  
de etileno, o materiales aniónicos tales como los arilal-  
25                   cohilsulfonatos sintéticos, de los que son ejemplos el do-  
decilbencenosulfonato sódico o dibutilnaftalenosulfonato  
sódico. Generalmente se necesita aproximadamente 1% en pe-  
so/peso de agente humectante. Los agentes dispersantes a-  
decuados son similares a los usados en suspensiones líqui-  
30                   das, por ejemplo lignosulfonato sódico. El agente emplea-



do contra la formación de espuma puede ser una silicona,  
o materiales tales como etilhexanol, octanol y similares;  
y el agente estabilizante se puede escoger, de nuevo, en-  
tre la bentonita y gomas solubles en agua. Las formulacione  
5 nes en polvo humedecibles por agua o dispersables en agua  
se preparan por mezclado cuidadoso y adecuado del compuesto  
activo con otros ingredientes, con o sin adición de algo  
de agua, usando el equipo típico para mezclado de pol-  
vos, tal como un mezclador de cinta. La formulación pulveru  
10 rulenta es agitada en agua por el usuario, antes de su  
aplicación como purga, en el campo.

Las tabletas o cápsulas que contienen los com-  
puestos específicos de la invención se preparan mezclando  
y amasando íntimamente el componente activo con diluyen-  
15 tes, cargas, agentes desintegradores y/o aglutinantes ade-  
cuados, finamente divididos, tales como almidón, lactosa,  
talco, estearato de magnesio y gomas vegetales. Estas for-  
mulaciones pueden variar mucho respecto a su peso total  
y contenido de agente antihelmíntico, según factores ta-  
20 les como el tipo de animal paciente a tratar, el nivel de  
dosis deseado, y la gravedad y tipo de la infección para-  
sitaria.

Los suplementos alimenticios en los que se mez-  
clan íntimamente los compuestos especificados de la inven-  
25 ción, con un vehículo o diluyente, en forma de polvo fina-  
mente dividido, o granular, son adecuados para su adición  
a la ración o alimento de los animales. El material vehí-  
culo o diluyente es preferiblemente uno que puede ser in-  
grediente de la ración de un animal. El suplemento debe  
30 ser adecuado para su adición directa a la ración o alimento

320802



to para el animal, o después de una fácil dilución y mez-  
clado por el usuario.

5 Se determinó la actividad antihelmíntica de un  
miembro representativo de los compuestos especificados de  
la invención, por la técnica de McMaster de recuento de  
huevos, modificada, tal como está descrita por H.B. Whit-  
lock y H. McL. Gordon, J. Coun. Sci. Ind. Res. (Aust.),  
12, pág. 50, 1939, y H.B. Whitlock, J. Coun. Sci. Ind.  
Res. (Aust.), 27, pág. 177, 1948. La actividad antihelmín-  
10 tica del 2-(2'-tiazolín-2'-il)- bencimidazol se evaluó en  
ensayos en campo, frente a Haemonchus contortus maduro y  
no maduro. Se infestaron 30 ovejas en corral con 3.000  
larvas, cada una, de Haemonchus contortus. Un grupo de 10  
ovejas se trató de la siguiente forma:

320802



Compuesto a ensayar/peso  
del cuerpo del animal

5 días después de la infestación	1 cordero purgado con 50 mg/kg
5 días después de la infestación	1 cordero purgado con 75 mg/kg
10 días después de la infestación	1 cordero purgado con 50 mg/kg
10 días después de la infestación	1 cordero purgado con 75 mg/kg
14 días después de la infestación	1 cordero purgado con 50 mg/kg
14 días después de la infestación	1 cordero purgado con 75 mg/kg
21 días después de la infestación	1 cordero purgado con 50 mg/kg
21 días después de la infestación	1 cordero purgado con 75 mg/kg
Controles sin purgar	2 corderos

320802

- 8 FEB -



Todas las purgas se efectuaron con una formulación de polvo humedecible que contenía 80% en peso de 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol. Después de 30 días de infestación, la reducción del recuento de huevos, debida al tratamiento, resultó ser la siguiente:

	<u>Compuesto a ensayar/peso del cuerpo</u>	
	<u>50 mg/kg</u>	<u>75 mg/kg</u>
5 días	97,4%	97,4%
10 días	88,0%	100,0%
14 días	83,0%	98,0%
21 días	98,7%	100,0%

al comparar el recuento de huevos residuales en los animales tratados, y el recuento medio de huevos en los controles no tratados. El mínimo recuento de huevos en los animales no tratados, incluyendo los 20 animales que luego se destinaron al programa de ensayos, y los 2 controles, fue de 6.000 huevos/g. Esto indica que para concentraciones tanto de 50 como de 75 mg/kg de compuesto a ensayar/peso del cuerpo, el compuesto a ensayar, 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol, es muy eficaz frente al Haemonchus contortus no maduro, considerándose estos gusanos como no maduros hasta los 15 a 18 días de edad, y considerándose los después como maduros.

Una evaluación equivalente de la eficacia antihelmíntica del mismo compuesto de ensayo, es decir, 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol, frente a Trichostrongylus colubriformis no maduros y maduros, dio los siguientes resultados:



		Compuesto a ensayar/peso del cuerpo	
		50 mg/kg	75 mg/kg
	5 días después de la infestación	100%	100%
5	8 días después de la infestación	100%	100%
	12 días después de la infestación	94%	100%
	21 días después de la infestación	100%	100%

10 La evaluación equivalente de la eficacia anti-helmíntica del mismo compuesto a ensayar, es decir, 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol, frente a Nematodirus filicollis no maduros y maduros, dio los siguientes resultados:

		Compuesto a ensayar/peso del cuerpo	
		50 mg/kg	75 mg/kg
15	5 días después de la infestación	No se ensayó	100%
	11 días después de la infestación	86%	100%
20	21 días después de la infestación	72%	100%

25 Se efectuaron ensayos de toxicidad en campo, con ovejas preñadas, bajo condiciones de abundante alimento, de la siguiente forma: se purgaron 75 ovejas con 50 mg/kg del mismo compuesto a ensayar, es decir, 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol, y, para comparar, se purgaron 134 ovejas, cada una de ellas con la misma cantidad de 2-(2'-tiazolil)-bencimidazol. 37 días después se volvió a purgar cada grupo de ovejas del ensayo, con la misma cantidad de los compuestos a ensayar adecuados, sin observar

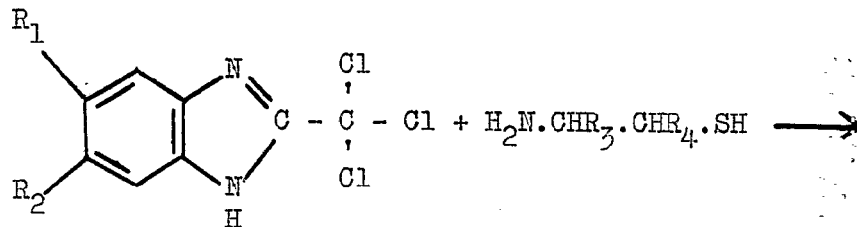
30



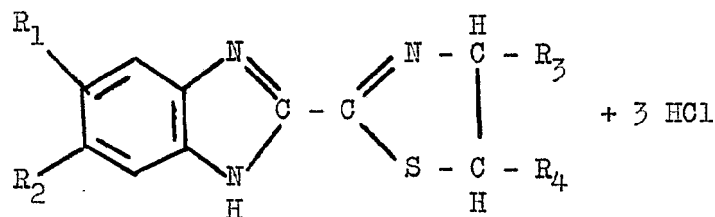
se hasta ese momento pérdidas o efectos adversos. 22 días  
después se volvió a purgar cada grupo de ovejas del ensa-  
yo, con la misma cantidad de los compuestos a ensayar ade-  
cuados, sin observarse hasta ese momento pérdidas o efec-  
5 tos adversos. Las 75 ovejas purgadas con 2-(2'-tiazolín-  
2'-il)-bencimidazol dieron 63 corderos (rendimiento del  
84%), que se criaron hasta la edad de ser marcados, mien-  
tras que las 134 ovejas purgadas con 2-(2'-tiazolil)-benci-  
midazol dieron 98 corderos (rendimiento del 73%), que se  
10 criaron hasta la edad de ser marcados.

Los compuestos según la invención se pueden pre-  
parar por el método que comprende hacer reaccionar un  
2-triclorometilbencimidazol con una beta-mercaptoalcohila-  
mina, tal como se ilustra en la ecuación siguiente:

15



20



25

donde  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son tal como se han definido antes.  
Así, el 2-triclorometilbencimidazol reacciona espontánea-  
mente, por mezclado, con un exceso de beta-mercaptoetila-  
mina, a temperatura ambiente, dando 2-(2'-tiazolín-2'-il)  
30 -bencimidazol, con gran rendimiento.



Para efectuar la preparación de dichos compuestos se puede usar un diluyente o disolvente inerte, tal como 1,2-dimetoxietano, o acetato de etilo, o un alcohol, con el fin de obtener una reacción que se controle más fácilmente. La beta-mercaptoetilamina se puede usar convenientemente en forma de clorhidrato, generándose la base libre en el propio lugar, por adición de una base tal como alcóxido sódico, o una amina terciaria. El orden en que se mezclan los reaccionantes, o la proporción molar de reaccionantes, no es crítico; sin embargo, se puede emplear un exceso de la amina, para neutralizar el cloruro de hidrógeno formado en la reacción. La temperatura de reacción se mantiene preferiblemente lo más baja posible, para hacer mínimas las reacciones secundarias. Las temperaturas óptimas varían apreciablemente con la naturaleza de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , pero en general son del orden de 20 a 80°C. El producto de reacción se separa del disolvente y clorhidrato de amina por medios usuales.

La preparación de los nuevos compuestos de la invención se ilustra en los siguientes ejemplos prácticos no limitativos.

#### Ejemplo 1

Se preparó 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol de la siguiente forma:

Se añadió clorhidrato de 2-mercaptoetilamina (1,1 g) a una solución de sodio (0,92 g) en etanol. A esta solución se añadió 2-triclorometilbencimidazol (2,3 g), a temperatura ambiente, teniendo lugar una reacción exotérmica. El producto se recogió después de 1 hora, se la-

320802

8 FEB



vó con agua, y se recristalizó con etanol, dando 2-(2'-  
tiazolín-2'-il)-bencimidazol en forma de placas; punto de  
fusión, 292-294°C (descomp.). Hallado: C, 59,1; H, 4,5;  
N, 20,2; S, 16,2. Calc. para  $C_{10}H_9N_3S$ : C, 59,1; H, 4,5;  
5 N, 20,7; S, 15,8%.

El compuesto 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol  
se puede alcoholizar por el nitrógeno bencimidazólico, dando  
derivados 1-alcohólicos del compuesto original. Estos de-  
rivados conservan una fuerte absorción en  $1000-1010\text{ cm}^{-1}$ ,  
10 en el espectro infrarrojo, que es una frecuencia caracte-  
rística del sistema tiazolinilo presente en el compuesto  
original; sin embargo, para fines de comparación, esta ca-  
racterística está ausente del 2-(2'-tiazolil)-bencimida-  
zol. Una confirmación del anillo parcialmente saturado  
15 del compuesto original 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol  
es proporcionada por el espectro de resonancia magnética  
nuclear de aquel compuesto, así como de los derivados al-  
coholados, en comparación con el sistema de anillo insatu-  
rado del 2-(2'-tiazolil)-bencimidazol. Los espectros se  
20 efectuaron en deuterocloroformo (salvo en el caso del com-  
puesto original, que se disolvió en dimetilformamida), en  
un espectrofotómetro de resonancia magnética protónica  
Varian 60. Los espectros del compuesto original y de los  
derivados alcohólicos muestran dos tripletes en  $\sigma = 4,5$   
25 y  $3,3\text{ ppm}$  ( $J = 8\text{ cps}$ ), correspondientes a los dos grupos  
metileno del anillo de tiazolinilo, mientras que no hay  
absorción en esta región para el compuesto 2-(2'-tiazolil)-  
bencimidazol, cuyos protones olefínicos aparecen como un  
par de dobletes en  $\sigma = 8,9$  y  $7,5\text{ ppm}$  ( $J = 3,3\text{ cps}$ ). Ade-  
30 más, el 2-(2'-tiazolil)-bencimidazol es relativamente es-



table en ácido mineral diluído, mientras que el 2-(2'-tia  
zolín-2'-il)-bencimidazol es rápidamente hidrolizado bajo  
iguales condiciones.

5 El componente mercaptoetilamínico usado en el  
Ejemplo 1 se puede preparar en el propio lugar, por reac-  
ción de alcoholénimina y sulfuro de hidrógeno, según un  
método conocido, y después se puede hacer reaccionar el  
producto de reacción, con el componente 2-triclorometil-  
bencimidazol, para producir compuestos según la invención,  
10 tal como se ilustra en el siguiente Ejemplo 2.

### Ejemplo 2

Se preparó 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol,  
de la siguiente forma:

15 Se añadió etilénimina (4,3 g) en etanol (40 ml)  
a una solución de etanol (40 ml) saturada de sulfuro de  
hidrógeno, por introducción de sulfuro de hidrógeno en la  
solución, a 0°C, durante 0,5 horas. Después de otros 15  
min se interrumpió el suministro de sulfuro de hidrógeno  
20 (uso total de H<sub>2</sub>S, 6 g) y se purgó el recipiente con ni-  
trógeno. De la mezcla se destilaron 60 ml de etanol, se  
enfrió el matraz a 20°C, y se añadieron 60 ml de agua. Se  
añadió 2-triclorometilbencimidazol (10 g) durante 1,5 min,  
con enfriamiento por debajo de 50°C, se mantuvo la reac-  
25 ción durante 2 horas a 50°C, y durante este tiempo se añ-  
dió solución de NaOH al 40% (7 ml) para mantener la reac-  
ción alcalina respecto a la fenolftaleína. El sólido se  
filtró, se lavó con agua y se secó. El rendimiento de  
2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol puro fue igual a 7,1 g  
30 (82%); punto de fusión, 285°C (descomp.).

320802

8 Feb



Ejemplo 3

Se preparó 5-metil-2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol, de la siguiente forma:

5 Se trataron 5-metil-2-triclorometilbencimidazol (1,0 g) y clorhidrato de mercaptoetilamina (0,5 g) en cloroformo (15 ml), con trietilamina (16 g) en cloroformo. Hubo una coloración roja transitoria durante la adición de la base, y la mezcla de reacción final fue alcalina. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en un baño de vapor de agua, y el residuo se lavó con agua antes de re-  
10 cristalizar con ciclohexano y con tetracloruro de carbono, para obtener agujas incoloras, punto de fusión de 206-207 °C, de 5-metil-2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol (0,7 g, aprox. 90%). Hallado: C, 60,8; H, 5,2; N, 19,0. Calc. para  
15  $C_{11}H_{11}N_3S$ : C, 60,8; H, 5,1; N, 19,4%.

Una modificación importante del método antes descrito para preparar los nuevos compuestos de la invención, en el que un 2-triclorometilbencimidazol, tal como se ha definido antes, se hace reaccionar con una beta-mercaptoalcoholamina, tal como se ha definido antes, consiste en usar esencialmente agua como disolvente, y reemplazar el exceso de compuesto amínico por una base inorgánica, consistiendo el medio de reacción, por tanto, esencialmente en agua y una base inorgánica, típicamente un hidróxido alcalino tal como hidróxido sódico. Este método es  
20 mucho más sencillo y más económico que el primer método antes descrito, y además se aumenta el rendimiento en algunos casos. Esto es inesperado, ya que el componente 2-triclorometilbencimidazol es casi completamente insoluble  
25 en agua, y es hidrolizado rápidamente por los álcalis  
30

320802



acuosos.

El hidróxido sódico es la base inorgánica preferida para efectuar el método modificado de preparación; sin embargo, se pueden usar otros hidróxidos de metal alcalino, así como carbonatos de metal alcalino, particularmente carbonato sódico. En general, el agua es el único disolvente requerido; sin embargo, en algunos casos, cuando los sustituyentes  $R_1$  y  $R_2$  del componente 2-triclorometilbencimidazol confieren alto grado de insolubilidad a tal material de partida, puede ser ventajoso añadir un diluyente inerte, miscible con el agua, tal como acetona, dioxano o dimetoxietano, al agua usada como disolvente. En otros casos puede ser útil añadir pequeñas cantidades de un agente humectante, tal como el material fabricado y vendido por Monsanto Company, St. Louis, U.S.A., con el nombre registrado "Santomerse S", para acelerar la reacción.

Para efectuar el método modificado de preparación, el reaccionante 2-triclorometilbencimidazol y el reaccionante amínico se pueden mezclar entre sí, en proporciones equimolares, con 3 moles de álcali acuoso, y se puede dejar la mezcla hasta que la reacción está esencialmente terminada. Dado que el reaccionante amínico es generalmente el reaccionante más barato, se usa en ligero exceso molar respecto al 2-triclorometilbencimidazol. Para hacer mínima cualquier tendencia a la hidrólisis del 2-triclorometilbencimidazol por el álcali, se prefiere añadir el álcali gradualmente a una solución o suspensión acuosa de los otros dos reaccionantes, de forma que la mezcla de reacción solo contiene una pequeña cantidad de

320802 8 FEB 1952



álcali en cualquier momento dado.

El tiempo de reacción para el método modificado de preparación está comprendido generalmente entre 20 y 30°C, igual que antes, utilizándose en la mayoría de los casos una temperatura de reacción de 40 a 50°C, que asegura que la reacción es sustancialmente total en un tiempo conveniente, por ejemplo de 3 a 4 horas. Cuando la reacción es total, lo que es convenientemente indicado por en sayo de la solubilidad de una parte de la mezcla en ácido diluído, el producto es recuperado por medios usuales. Ge neralmente, el producto se puede separar por filtración, lavar con agua, y secar. Los rendimientos son generalmente próximos a los cuantitativos, y los productos se obtienen a menudo en gran estado de pureza, pero se puede obtener mayor purificación por medios normales, tales como re cristalización con un disolvente adecuado.

El procedimiento modificado de la invención es ilustrado por el siguiente ejemplo práctico no limitativo.

#### Ejemplo 4

Se preparó 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol de la siguiente forma:

Se mezclaron en agua (60 ml) 2-triclorometilbencimidazol (11,7 g), clorhidrato de 2-mercaptoetilamina (6,8 g) y "Santomerse S" (4 gotas), y se enfrió a 10°C. La mezcla se agitó a menos de 10°C durante 3 horas, mientras se añadía gota a gota solución de hidróxido sódico al 40% (14 ml), para mantener la solución alcalina a la fenolftaleína. Tras otro período de 2 horas a 20°C, el só lido se separó por precipitación, se lavó con agua y se



secó. El rendimiento de 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol ligeramente impuro, punto de fusión de 255-260°C, fue de 10,0 g (99%). El producto se purificó por recristalización con dimetilformamida, que elevó el punto de fusión a 298-299°C.

5

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Australia, el 18 de Diciembre de 1.964, bajo los números 53080/64 y 53085/64, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

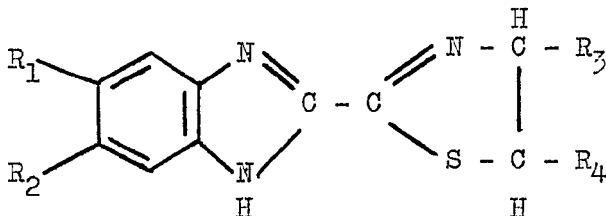
10

## N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Un procedimiento para la preparación de 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazoles que tienen la fórmula estructural:



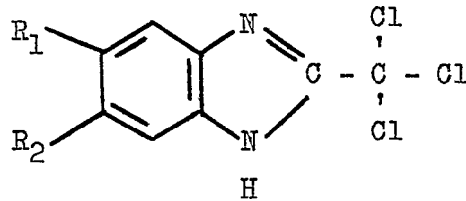
18

en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  están seleccionados de hidrógeno, haló-

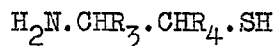
320802 - 8 FEB 1952



5 geno, un grupo alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> están seleccionados de hidrógeno y grupo alcohilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, método que comprende hacer reaccionar un 2-triclorometilbencimidazol que tiene la fórmula estructural



10 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se ha definido anteriormente, con una beta-mercaptoalcoholamina que tiene la fórmula estructural:



en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se ha definido anteriormente.

15 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el componente de beta-mercaptoalcoholamina está seleccionado de beta-mercaptoetilamina y beta-mercaptopropilamina.

20 3.- El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que una sal de la beta-mercaptoalcoholamina proporciona dicho componente amínico, y está presente una cantidad de liberación de amina de una base para la generación en el propio lugar de dicha amina.

23 4.- El procedimiento de una cualquiera de las



reivindicaciones 1 a 3, en el que el componente de 2-tri-  
clorometilbencimidazol está seleccionado de 2-triclorome-  
tilbencimidazol; 5-metil-2-triclorometilbencimidazol; 5,6-  
-dimetil-2-triclorometilbencimidazol; 5-cloro-2-tricloro-  
5 metilbencimidazol; y 5-metoxi-2-triclorometilbencimida-  
zol.

5.- El procedimiento de una cualquiera de las  
reivindicaciones 1 a 4, en el que los componentes de 2-tri-  
clorometilbencimidazol y de beta-mercaptoalcoholamina son  
10 hechos reaccionar entre sí en un medio de reacción escogi-  
do de diluyentes orgánicos inertes y disolventes orgáni-  
cos inertes, y está presente en una cantidad de neutrali-  
zación de una base para neutralizar el cloruro de hidróge-  
no liberado.

15 6.- El procedimiento de una cualquiera de las  
reivindicaciones 1 a 4, en el que los componentes de  
2-triclorometilbencimidazol y de beta-mercaptoalcoholami-  
na son hechos reaccionar entre sí en un medio de reacción  
consistente esencialmente en agua y está presente una can-  
20 tidad de neutralización de una base para la neutraliza-  
ción del cloruro de hidrógeno liberado.

7.- El procedimiento de la reivindicación 6, en  
el que está presente un agente humectante en el medio de  
reacción.

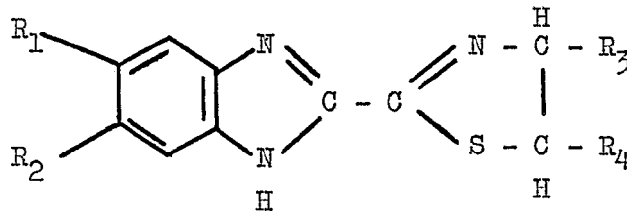
25 8.- El procedimiento de una cualquiera de las  
reivindicaciones 1 a 7, en el que se produce en el propio  
lugar el componente de beta-mercaptoalcoholamina haciendo  
reaccionar primeramente una alcoholenoimina apropiada y  
sulfuro de hidrógeno y haciendo reaccionar después el pro-  
30 ducto resultante con el componente de 2-triclorometilben-

320802



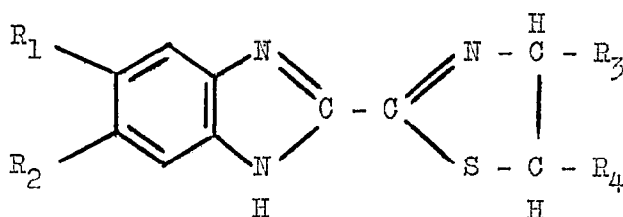
cimidazol.

9.- Un método de preparación de composiciones antihelmínticas veterinarias, que comprende la operación de mezclar al menos un 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol con un vehículo en concentración de dosificación antihelmíntica, teniendo dicho bencimidazol la fórmula estructural:



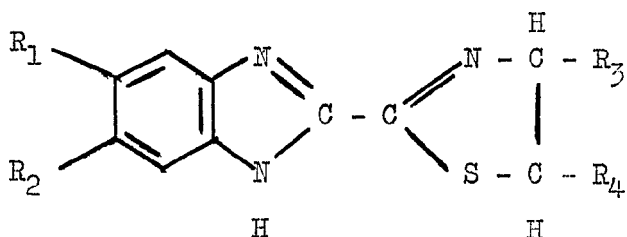
en la que  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  están seleccionados de hidrógeno, halógeno, grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive y grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive; y  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  están seleccionados de hidrógeno y grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive.

10.- Un método de preparación de una poción antihelmíntica veterinaria, que comprende la operación de dispersar al menos un 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol en un vehículo líquido en concentración de dosificación antihelmíntica, teniendo dicho bencimidazol la fórmula estructural



5 en la que  $R_1$  y  $R_2$  están seleccionados de hidrógeno, halógeno, grupo alcoholo que contiene 1 a 6 átomos de carbono inclusive y grupo alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono inclusive; y  $R_3$  y  $R_4$  están seleccionados de hidrógeno y grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive.

10 11.- El método de preparación de un suplemento de pienso para animales, que comprende la operación de dispersar al menos un 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol en un material de pienso para animales en concentración de dosificación antihelmíntica, teniendo dicho bencimidazol la fórmula estructural



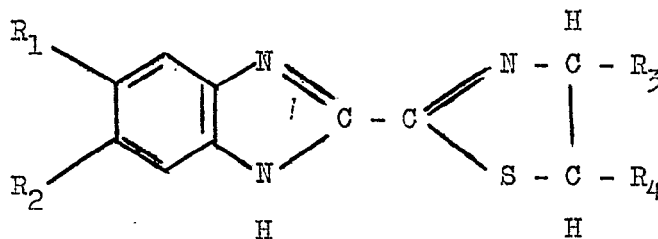
15 en la que  $R_1$  y  $R_2$  están seleccionados de hidrógeno, halógeno, grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive y grupo alcoxi que contiene 1 a 6 átomos

320802



de carbono inclusive; y  $R_3$  y  $R_4$  están seleccionados de hi  
 drógeno y grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de  
 carbono inclusive.

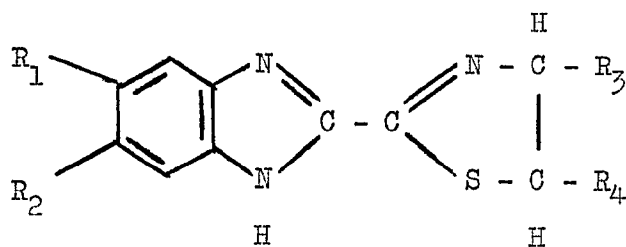
5 12.- Un procedimiento para la preparación de  
 una composición de lamer para animales, que comprende la  
 operación de dispersar al menos un 2-(2'-tiazolín-2'-il)-  
 bencimidazol en un bloque de lamer para animales en con-  
 centración de dosificación antihelmíntica, teniendo dicho  
 bencimidazol la fórmula estructural



10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  están seleccionados de hidrógeno, haló-  
 geno, grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de car-  
 bono inclusive y grupo alcoxi que contiene 1 a 6 átomos  
 de carbono inclusive, y  $R_3$  y  $R_4$  están seleccionados de  
 hidrógeno y grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos  
 15 de carbono inclusive.

13.- El método de combatir la helmintiasis en  
 los animales, que comprende la administración oral a los  
 animales de una dosis antihelmíntica de al menos un  
 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazol que tiene la fórmula  
 20 estructural

320802



5 en la que  $R_1$  y  $R_2$  están seleccionados de hidrógeno, halógeno, grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive, y grupo alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono inclusive; y  $R_3$  y  $R_4$  están seleccionados de hidrógeno y grupo alcoholo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive.

14.- Un procedimiento para la preparación de 2-(2'-tiazolín-2'-il)-bencimidazoles.

15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

30 JUL 1966

P. A.

Alberto de Ezaburu  
Por Poder,