



P.- 57.905

HOE 73/F 197

CO7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

428012

A nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRÜNING

entidad alemana

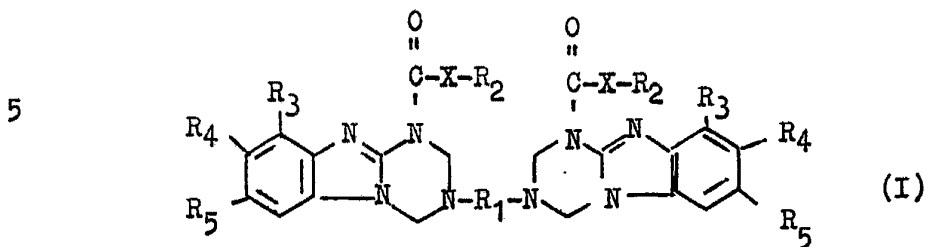
establecida en 6230 Frankfurt/Main 80, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BIS-TRIAZINO
BENCIMIDAZOLES"

(Clase Internacional CO7d)

-5 JUL 1964

Objeto del invento son bis-triazinobenci-
midazoles de la fórmula



10

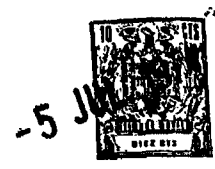
en que R₁ significa un grupo alcoholeno (C₂-C₁₆) de
 cadena recta o ramificada, un grupo para,para'-dici-
 clohexilmetileno de la fórmula $\text{---}(\text{C}_6\text{H}_{10})\text{---CH}_2\text{---}(\text{C}_6\text{H}_{10})\text{---}$ un grupo
 1,3- o 1,4-fenilendimetileno o un grupo 1,4-dialco-
 hil (C₂-C₄)-piperazino; R₂ significa un grupo alco-
 hilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos
 de carbono; R₃ significa hidrógeno o halógeno, prefe-
 riblemente cloro o bromo; R₄ significa hidrógeno o
 halógeno, preferiblemente flúor, cloro o bromo, o
 los grupos feniltio, fenoxi, etoxi, metilo o ciano;
 R₅ significa hidrógeno o halógeno, preferiblemente
 cloro o bromo; y X significa oxígeno o azufre.

20

Como combinaciones de R₃, R₄ y R₅ se pre-
 fieren aquellas en que por lo menos uno de los radi-
 cales R₃, R₄ y R₅ es hidrógeno, siendo R₃ y R₅ prefe-

25

19.6.74

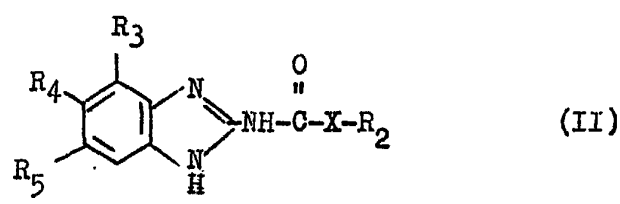


5
10
15
20

riblemente hidrógeno en el caso en que R_4 sea -SR ó -OR. Entran en consideración de modo preferente, por lo tanto, las combinaciones en las cuales R_3 , R_4 y R_5 son hidrógeno, o en las cuales R_3 y R_5 son hidrógeno y R_4 es feniltio, fenoxi, etoxi, cloro, flúor, bromo, ciano o metilo, o en las cuales R_4 y R_5 son hidrógeno y R_3 es halógeno, preferiblemente cloro, o R_4 es hidrógeno y R_3 y R_5 son halógeno, preferiblemente bromo, o R_3 es hidrógeno y R_4 y R_5 son halógeno, preferiblemente cloro. Cuando X significa azufre, R_3 , R_4 y R_5 son preferiblemente hidrógeno.

15
20

Objeto del invento es además un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I, que está caracterizado porque se hace reaccionar un bencimidazol de la fórmula



20
25

con una diamina de la fórmula $H_2N-R_1-NH_2$ (III) y formaldehido.

25

Una forma de realización preferida del procedimiento consiste en que se suspende o disuelve el ben-

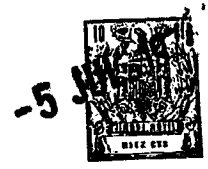


-5

cimidazol (II) en un disolvente, se añade una cantidad una vez y media molar de la diamina y, con agitación, se agrega una cantidad de 2 molar a 4 molar de solución acuosa de formaldehído. Se trabaja preferiblemente a una temperatura entre 0° y 80°C, especialmente entre 20° y 40°C, pero no es crítico el margen de temperaturas. En general, el producto de reacción pasa a disolución y en esta solución puede ser separado de bencimidazol no disuelto de la fórmula II eventualmente todavía presente, por ejemplo por sencilla filtración. Mediante concentración de la solución y tratamiento del residuo con un disolvente inerte tal como bencina, o por disolución y nueva precipitación por ejemplo a partir de cloruro de metileno/bencina, se puede aislar en forma pura el bis-triazinobencimidazol (I).

La reacción se desarrolla también cuando se utiliza un déficit de formaldehído con formación del producto final I.

Como disolvente para la reacción se pueden utilizar especialmente disolventes moderadamente o débilmente polares, preferiblemente los que tienen bajos puntos de ebullición, tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, benceno; éteres, tales como dietiléter, diisopropil-éter y tetrahidrofu-



rano; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; o cetonas tales como acetona o metil-etil-cetona. Preferiblemente se emplean cloroformo o cloruro de metileno.

5 Los bencimidazoles (II) utilizados como sustancias de partida pueden ser preparados, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en J. Am. Chem. Soc. 56, 144 (1934) para 2-metoxi-carbonilaminobencimidazol, por reacción de orto-fenilendiaminas adecuadamente sustituidas con ésteres dialcohólicos de ácido S-metil-isotiourea-dicarboxílico o con ésteres di-tioalcohólicos de ácido S-metil-isotioureadicarboxílico. La preparación de las aminas necesarias para la reacción es también conocida en la bibliografía.

10

15

Los productos del procedimiento de acuerdo con el invento son valiosos agentes químico-terapéuticos y son apropiados para combatir enfermedades parasitarias en el hombre y en los animales, incluidas enfermedades parasitarias en animales de laboratorio.

20

Los nuevos bis-triazinobencimidazoles actúan contra nemátodos, por ejemplo ascáridos, anquilostomas, oxiuros, Nematospirroides dubius, nipostrongilus, heterakis, etc. así como contra cestodos, por ejemplo Hymenolepis spec., en animales de laboratorio.

25



rio. Un efecto especialmente pronunciado se produce frente a strongílicos intestinales-estomacales, por los cuales son atacados sobre todo los rumiantes. Una infección con estos parásitos conduce a grandes
5 daños económicos, por lo cual los productos del procedimiento aquí descritos constituyen agentes curativos valiosos.

Objeto del invento son, por lo tanto, también agentes farmacéuticos, especialmente agentes antihelmínticos, que contienen los bis-triazinobenzimidazoles (I) como sustancias activas, en general en
10 concentraciones de 2 a 95 % en peso. Para la administración por vía oral se prefiere de 2 a 30% en peso, y para la administración por vía parenteral se prefiere de 50 a 70% en peso, de un bis-triazinobenzimidazol (I).
15

Para la administración por vía oral entran en consideración tabletas, grageas, cápsulas, polvos, granulados o pastas que contienen las sustancias ac-
20 tivas juntamente con sustancias auxiliares y excipientes usuales, tales como almidón, polvo de celulosa, talco, estearato de magnesio, azúcar, gelatina, carbonato de calcio, ácido silícico finamente dividido, carboximetilcelulosa o sustancias similares. Para la
25 administración por vía oral se pueden utilizar además



-5 JUL

de ello suspensiones con 1 a 50% en peso de sustancia activa, preferiblemente 5 a 20% en peso de sustancia activa, o polvos suspendibles en agua con 1 a 80% en peso, preferiblemente 40 a 70% en peso de sustancia activa.

5

Para la administración por vía parenteral entran en consideración soluciones estériles, por ejemplo soluciones oleosas, que son preparadas utilizando aceite de sésamo, aceite de ricino o triglicéridos sintéticos, eventualmente con utilización de sustancias tensioactivas tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán. Además de ello entran en consideración suspensiones acuosas que son preparadas utilizando ésteres de ácidos grasos de sorbitán etoxilados, eventualmente con adición de agentes espesantes, tales como polietilenglicol o carboximetilcelulosa.

10

15

Contra helmintos se utilizan en general dosis individuales entre 1 y 30 mg de sustancia activa por kilogramo de peso corporal del organismo infectado, a saber de una a tres veces, eventualmente también hasta cinco veces por día. Como unidades de dosificación entran en utilización preparados farmacéuticos, preferiblemente en cada caso con 50 a 1.000 mg de sustancia activa.

20

25

Los compuestos reivindicados se caracterizan

19.6.74



además de ello por efectos fungicidas, especialmente sistémicos en plantas, de manera que con su ayuda se pueden combatir también los agentes patógenos de enfermedades fúngicas que han penetrado en el tejido vegetal. Esto es especialmente importante para las enfermedades fúngicas que tienen un largo tiempo de incubación y que después de haberse iniciado la infección ya no pueden ser combatidas con fungicidas usuales. El espectro de efecto de estos compuestos es muy amplio y abarca toda una serie de importantes agentes patógenos de enfermedades fúngicas, que desempeñan un importante papel en cultivos agrícolas, frutícolas, vinícolas, de lúpulo, de jardinería y de plantas ornamentales, y entre los cuales sólo se citarán unos pocos, tales como por ejemplo Fusicladium, Gloeosporium, Cylindrosporium, Botrytis, Cercospora, Septoria, Mycosphaerella, Gladosporium, Colletotrichum, Rhizoctonia, Fusarium, Cercosporella, Ustilaginea, Erysiphacea, Anergillaceae, sclerotinaceae así como Verticillium.

Los compuestos reivindicados pueden ser utilizados también para proteger frutas y legumbres en almacenamiento contra ataque por hongos (por ejemplo por especies de Fusarium-Penicillium).

Además de ello son apropiados para emplearse

-5 JUN 1974



en el sector técnico, por ejemplo para proteger géneros textiles, madera, colorantes y pinturas, contra el ataque por organismos de putrefacción y otros organismos fúngicos.

5 Objeto del invento son por lo tanto también agentes pesticidas, especialmente agentes fungicidas, que contienen los bis-triazinobencimidazoles de la fórmula general I con sustancias activas, en general en concentraciones de 2 a 90% en peso, preferiblemente de 10 a 80% en peso, en mezclas con sustancias
10 de vehículo inertes sólidas o líquidas, agentes adhesivos, humectantes, dispersantes, y/o auxiliares de molienda, usuales.

Pueden ser utilizados en forma de polvos
15 para rociar, emulsiones, suspensiones, polvos para espolvorear o granulados. Pueden ser mezclados también con otros fungicidas con los cuales formen mezclas compatibles.

Como sustancias de vehículo se pueden utilizar
20 sustancias minerales, tales como aluminosilicatos, alúminas, caolín, gredas, gredas silíceas, talco, Kieselgur o ácido silícico hidratado, o preparados de estas sustancias minerales con aditivos especiales, por ejemplo greda engrasada con estearato
25 de sodio.



5 Como sustancias de vehículo para preparados líquidos pueden utilizarse todos los disolventes habituales y apropiados, por ejemplo tolueno, xileno, diacetonalcohol, ciclohexanona, isoforona, bencinas, aceites parafínicos, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, tetrahidrofurano, clorobenceno y otros.

10 Como sustancias adhesivas entran en consideración productos celulósicos a modo de colas o poli(alcoholes vinílicos).

15 Como sustancias humectantes pueden utilizarse todos los agentes emulgentes apropiados tales como alcoholfenoles oxetilados, sales de ácidos arilsulfónicos o alcoholarilsulfónicos, sales de oleilmetiltaurina, sales de ácidos fenilsulfónicos oxetilados o jabones.

20 Como sustancias dispersantes son apropiadas pez de celulosa (sales de ácido lignínsulfónico), sales de ácido naftalensulfónico o sales de oleilmetiltaurina.

25 Como agentes auxiliares de molienda pueden utilizarse sales orgánicas o inorgánicas apropiadas, tales como sulfato de sodio, sulfato amónico, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, tiosulfato de sodio, estearato de sodio o acetato de sodio.



Los siguientes ejemplos de preparación y utilización explican el invento:

A. EJEMPLO DE PREPARACION

5 Ejemplo 1

57,3 g (0,3 moles) de 2-metoxicarbonilamino-bencimidazol son suspendidos en 900 ml de cloruro de metileno, son mezclados con 30 g (0,15 moles) de
10 1,12-diaminododecano y calentados a 35°C. A esta temperatura se añaden, gota a gota con agitación, 67,5 ml (0,8 moles) de solución al 35% de formaldehído. A continuación se agita durante 1 hora a 38°C y luego se deja enfriar con agitación.

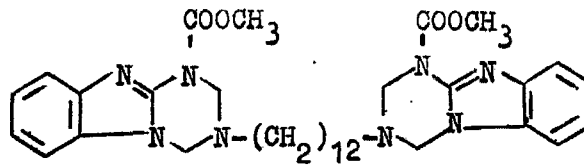
15 El 2-metoxicarbonilamino-bencimidazol que no ha reaccionado es filtrado con succión (después del secado, 2,5 g), la capa acuosa es separada y la solución en cloruro de metileno es secada sobre sulfato de magnesio. Después de efectuar la concentración
20 se obtiene un aceite, que solidifica al mezclar agitando con bencina.

Rendimiento: 82,2 g (87% de la teoría).

P. de f. 94-96°C.

25 1,12-bis-(1'-metoxicarbonil-s-hexahidrotiazino-bencimidazol-3')-dodecano.

-5 JUN 1964



5

$C_{34}H_{46}N_8O_4$ PM 630

calc.: C 64,8 %; H 7,3 %; N 17,78 %

enc.: C 64,0 %; H 7,7 %; N 16,9 %

10

En el espectro de infrarrojos el compuesto tiene una absorción de carbonilo característica a 1.700 cm^{-1} , así como bandas de doble enlace a 1.600 y 1.620 cm^{-1} .

15

Ejemplo 2

25 g (0,0836 moles) de 2-metoxicarbonilamino-5-feniltio-benzimidazol son suspendidos en 300 ml de cloruro de metileno, mezclados con 8,35 g (0,0418 moles) de 1,12-diaminododecano y son calentados a 35°C .

20

A esta temperatura se añaden gota a gota, con agitación, 18,8 ml (0,223 moles) de solución al 35% de formaldehído. A continuación se agita a 38°C durante 2 horas y luego se deja enfriar con agitación.

25

19.6.74

- 12 -

-5 JUL


El 2-metoxicarbonilamino-5-feniltiobenci-
midazol que no ha reaccionado es filtrado con suc-
ción (después del secado, 1 g), la capa acuosa es
separada y la solución en cloruro de metileno es se-
cada sobre sulfato de magnesio.

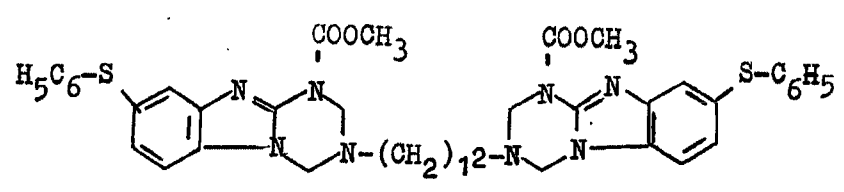
Después de efectuar la concentración se ob-
tiene un aceite, que es desgasificado en alto vacío.
Luego se disuelve una vez más en cloruro de metileno
y se precipita con bencina.

Al desgasificar en alto vacío se obtiene un
cuerpo sólido con un punto de fusión de 69 a 70°C.

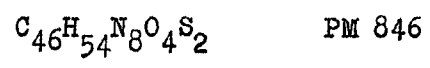
Rendimiento: 18,1 g (56% de la teoría).

1,12-bis-(1'-metoxi-carbonil-7'-feniltio-s-
hexahidro-triazino-bencimidazol-3')-dodecano

15



20



calc.: C 65,27%; H 6,38%; N 13,23%

25

enc.: C 65,4%; H 7,0 %; N 13,1 %

19.6.74

-5 JUN 1974

En el espectro de infrarrojos el compuesto tiene una absorción de carbonilo a 1.700 cm^{-1} , así como bandas de doble enlace a 1.610 y 1.580 cm^{-1} .

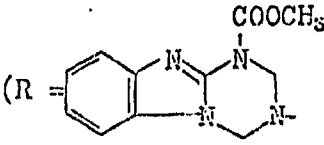

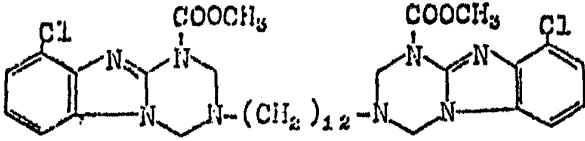
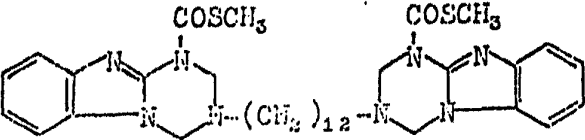
Las sustancias especificadas en la siguiente tabla fueron preparadas de modo análogo a los ejemplos (1) y (2).

19.6.74

- 14 -

-5 JUL 1954
 U.S. PATENT OFFICE
 WASHINGTON, D.C. 20540

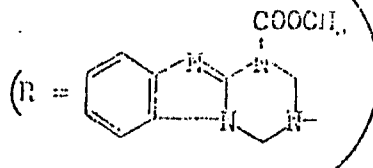
Tabla

Ejemplo	Fórmula		P. de f. °C
3	R-(CH ₂) ₃ --R		155
4	R-(CH ₂) ₄ --R		197-205
5	R-(CH ₂) ₅ --R		119-122
6	R-(CH ₂) ₆ --R		180-181
7	R-(H)-CH ₂ -(H)-R		85-90
8	R-CH ₂ -  -CH ₂ -R		86
9	R-(CH ₂) ₇ --R		45
10	R-(CH ₂) ₈ --R		173-176
11	R-(CH ₂) ₉ --R		Aceite no destilable
12	R-(CH ₂) ₁₀ --R		165 (desc.)
13	R-(CH ₂) ₁₁ --R		Aceite no destilable
14			145-150
15			90-94



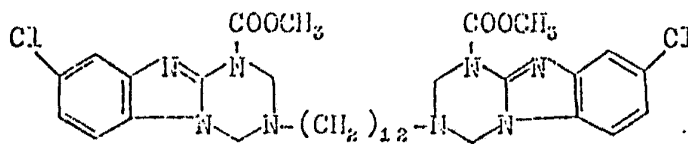
Ejemplo

Fórmula



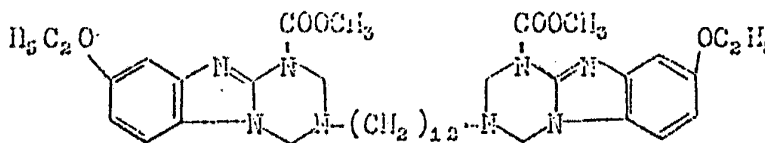
P.def.
°C

16



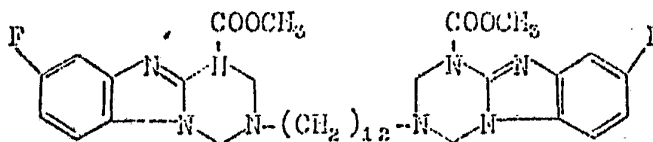
124-126

17



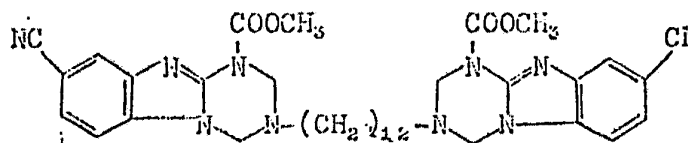
112-113

18



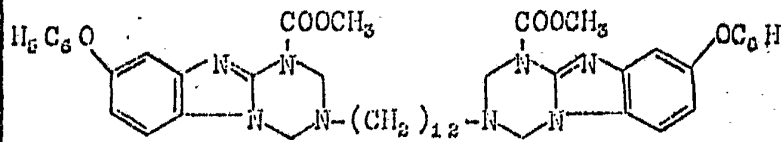
Aceite
no des-
tilable

19



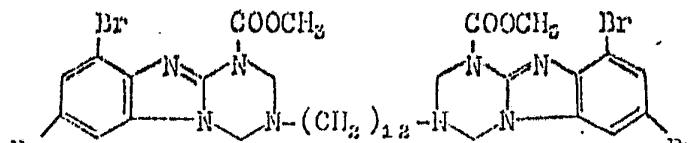
Aceite
no des-
tilable

20



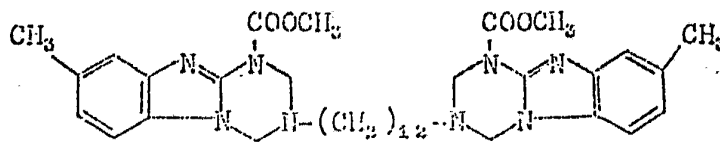
70-80

21



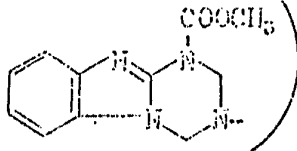
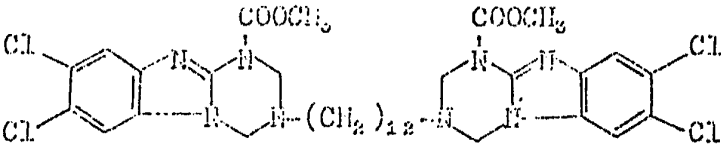
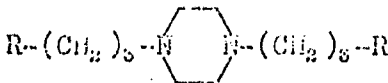
167

22



69

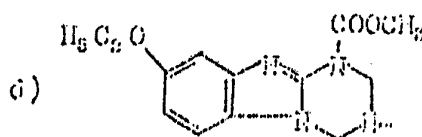
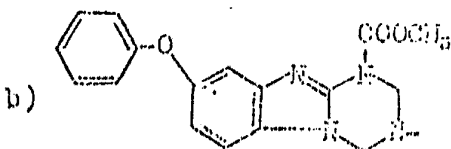
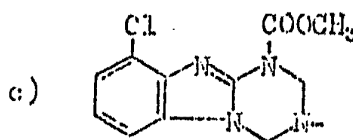
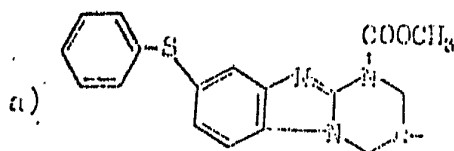


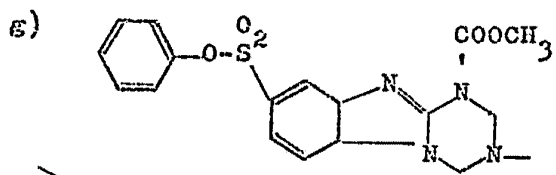
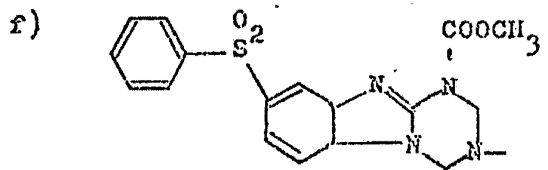
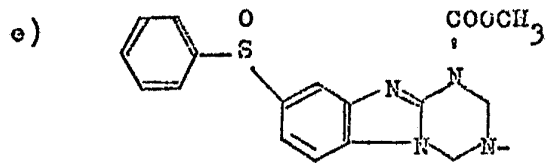
Ejemplo	Fórmula	(R = )	P. de r. °C.
23			113-120
24			

De manera análoga se pueden preparar los siguientes bis-triazinobenzimidazoles.

- | | |
|---|---|
| 25) $R_6-(CH_2)_3-R_6$ | 26) $R_6-(CH_2)_4-R_6$ |
| 27) $R_6-(CH_2)_5-R_6$ | 28) $R_6-(CH_2)_6-R_6$ |
| 29) $R_6-(CH_2)_7-R_6$ | 30) $R_6-(CH_2)_8-R_6$ |
| 31) $R_6-(CH_2)_9-R_6$ | 32) $R_6-(CH_2)_{10}-R_6$ |
| 33) $R_6-(CH_2)_{11}-R_6$ | 34) $R_6-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-R_6$ |
| 35) $R_6-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)-\text{CH}_2-R_6$ | 36) $R_6-(CH_2)_3-N(CH_2)_3-R_6$ |

en los cuales R_6 tiene los siguientes significados:







Ejemplo 37

Preparación de un polvo para rociar al 20%

12 g de sustancia activa de acuerdo con el ejemplo
de preparación (1) son previamente molidos
5 junto con
3 g de ácido silícico altamente disperso y luego
son mezclados homogéneamente con
45 g de una mezcla de 10 g de pez de celulosa,
49 g de aluminosilicato de magnesio,
10 8 g de ácido silícico altamente disperso,
7 g de polipropilénglicol P 750 + ácido si-
lícico altamente disperso (1:1) y
1 g de metiltaurida de ácidooleico.
Se obtienen de esta manera 60 g de un polvo
15 para rociar al 20%.

B. EJEMPLOS DE APLICACION

1.- Efecto fungicida.

Ejemplo I

20 Plantas de remolacha azucarera fueron infec-
tadas intensamente en la etapa de sexta hoja con co-
nidios del agente patógeno de la enfermedad de man-
chas de las hojas de la remolacha azucarera (*Cercos-
pora beticola*) y, en estado húmedo con goteo, fueron
25 colocadas en una cámara acondicionadora de aire que



tenía una temperatura de 25°C y una humedad relativa del aire de 100%.

Después de un tiempo de permanencia de 2 días en esta cámara las plantas pasaron a un invernadero con una temperatura de 25°C - 26°C y una humedad relativa del aire de 85-90%. Las plantas permanecieron en dicho invernadero durante 6 días y a continuación fueron tratadas en estado húmedo con goteo con suspensiones acuosas de los compuestos de acuerdo con los ejemplos de preparación 3, 4, 5, 6, 1 y 7. Como agente comparativo sirvió un preparado comercial a base de Benomyl (1-N-butil-carbamoil-2-metoxicarbonylamino-bencimidazol) con un contenido de sustancia activa de 50%. El ensayo, tal como es usual, se realizó con cuatro repeticiones. Las concentraciones de aplicación fueron en cada caso de 120 y 60 mg. de sustancia activa/litro de caldo de rociado.

Después de secar el recubrimiento de rociado, las plantas fueron devueltas nuevamente al invernadero y después de un tiempo de incubación de 21 días fueron investigados en cuanto a ataque por la enfermedad de manchas de las hojas. La evaluación del ataque se efectuó, de modo usual, por examen visual. El grado de ataque fue expresado en % de superficie de hojas atacadas referido a plantas testigo infectadas



y no tratadas. Los resultados están recopilados en la Tabla I.

Ejemplo II

5 Plantas de tomate de la especie "Bonner Beste" fueron infestadas en la etapa de tercera hoja totalmente crecida con conidios del agente patógeno de la enfermedad de manchas pardas o abigarramiento (Cladosporium fulvum) y en estado húmedo con goteo
10 fueron colocadas durante un día en una cámara de acondicionamiento de aire que tenía una temperatura de 25°C y una humedad relativa del aire de 100%. Después de ello las plantas pasaron a un invernadero, que había sido ajustado a una temperatura de 25-26°C y una
15 humedad relativa del aire de 80-90%. Después de un tiempo de infección de 6 días las plantas fueron tratadas en estado húmedo con goteo con suspensiones acuosas de los compuestos citados en el Ejemplo I en las concentraciones de 120 y 60 mg de sustancia activa/litro de caldo de rociado. Como agente comparativo sirvió Benomyl en las mismas concentraciones de sustancia activa.
20

Después de haber secado el recubrimiento de rociado, las plantas fueron devueltas nuevamente al
25 invernadero. Después de un tiempo de incubación de 21



días fueron investigadas en cuanto a ataque por la enfermedad de manchas pardas o abigarramiento. El grado de ataque fue evaluado de modo usual por examen visual y fue expresado en % de superficies de hojas atacadas referido a plantas testigo infectadas y no tratadas (Tabla I).

Ejemplo III

Portainjertos de manzano EM IX fueron germinados previamente e infectados en la etapa de cuarta hoja con conidios de la roña de manzano (*Fusicladium dendriticum*) y fueron colocados durante dos días en una cámara de acondicionamiento de aire que tenía una temperatura de 20°C y una humedad relativa del aire de 100%. A continuación las plantas fueron llevadas a un invernadero cuya temperatura era de 18°C y cuya humedad relativa del aire era de 90 a 95%.

Después de un tiempo de infección de 5 días, las plantas, tal como es usual, fueron tratadas en estado húmedo con goteo con cuatro repeticiones, con los preparados citados en el Ejemplo I. Las concentraciones de aplicación fueron de 120 y 60 mg de sustancia activa/litro de caldo de rociado.

Después de haber secado el recubrimiento de sustancia activa las plantas fueron devueltas al in-



5 vernadero, y después de un tiempo de incubación de 21 días fueron investigadas en cuanto a ataque por roña de manzano. El grado de ataque fue determinado por examen visual y fue expresado en % de superficies de hojas atacadas referido a plantas testigo infectadas y no tratadas (Tabla I).

Tabla I

Compuesto de acuerdo con el Ejemplo	% de superficies de hojas atacadas con Cercospora con mg de sustancia activa/litro de caldo de rociado		% de superficies de hojas atacadas con Cladosporium con mg de sustancia activa/litro de caldo de rociado		% de superficies de hojas atacadas con Fusicladium con mg de sustancia activa/litro de caldo de rociado	
	120	60	120	60	120	60
3	0	8	0	5	0	3
4	0	3	0	8	0	5
5	0	5	0	8	0	5
6	0	8	0	8	0	8
1	0	5	0	5	0	5
7	0	3	0	3	0	5
Benomyl	0	5	0	3	0	5
Plantas infectadas y no tratadas	100	100	100	100	100	100

2. Efecto farmacéutico

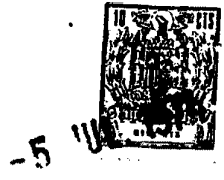
La administración de agentes antihelmínticos se efectúa en la práctica por vía oral o subcutánea



nea, predominando una u otra de las formas dependiendo de las circunstancias.

Investigaciones químico-terapéuticas especiales se realizaron con corderillos de aproximadamente 30 kg de peso, que habían sido infectados experimentalmente con diferentes nemátodos gastrointestinales. La cría de los animales de ensayo se efectuó en cajas provistas con baldosas, que eran limpiadas a fondo diariamente. Después de haber transcurrido el período de prepatencia o incubación de la enfermedad (el tiempo entre la infección y la madurez de sexo de los parásitos con segregación incipiente de productos de desarrollo), se determinó en el ensayo de McMaster mejorado de acuerdo con Wetzel (Tierärztliche Umschau 6, 209-210 (1951)), el número de huevos por gramo de excrementos y a continuación se llevó a cabo el tratamiento de los corderos, a elección por vía oral o por vía parenteral. Para ello la sustancia correspondiente fue suspendida en aproximadamente 10 ml de tilosa acuosa. En varios momentos después del tratamiento se determinó nuevamente, en el ensayo de McMaster, el número de huevos por grado de excrementos y se calculó su reducción porcentual en comparación con el valor de partida antes del tratamiento.

En la siguiente Tabla se explica, con ayuda



de ejemplos, la actividad contra estromgílicos esto-
 macales-intestinales. Por la menor dosificación ne-
 cesaria se produce un efecto superior de los produc-
 tos del procedimiento aquí descritos con respecto al
 5 Tiabendazol (Eaton, L.G., O.H. Siegmund, A.D. Rankin
 y R. G. Bramel, Texas Rep. Biol. Med. 27 (2): 693-
 708, 1969).

Tabla II

10	Ejemplo	Compuesto de acuerdo con el ejemplo de preparación	D.c.m. mg/kg	Adminis- tración	Efecto
	I	1	<5	p.o.	100 %
	II	2	5	p.o.	> 99 %
15	III	12	<5	p.o.	100 %
	IV	17	10	p.o.	> 99 %
	V	Tiabendazol	50	p.o.	> 99 %

20 La dosis tolerada máxima de los compuestos, de acuerdo con el invento es en general de 1.600 mg/kg tanto con administración por vía oral como también con administración por vía subcutánea.

D.c.m. significa dosis curativa mínima.

25 La presente solicitud que corresponde a la



presentada en República Federal Alemana, con fecha
 11 de Julio de 1.973, bajo el número P 23 35 193.1,
 se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigen
 te Estatuto sobre Propiedad Industrial.

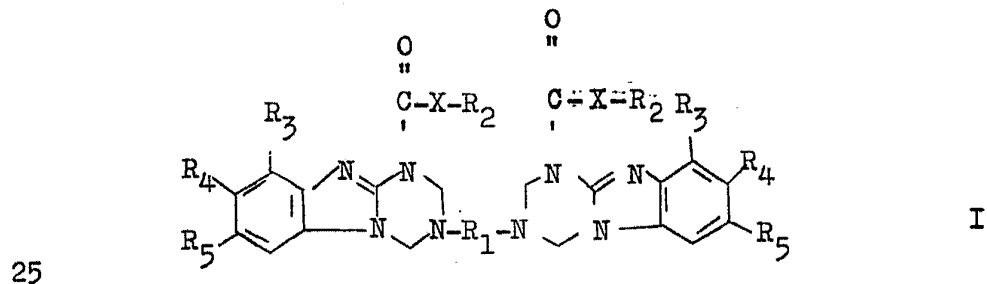
5

REIVINDICACIONES

10

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 que se recogen en las reivindicaciones siguien
 tes:

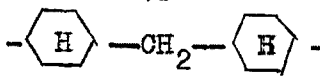
1ª.- Procedimiento para la preparación de
 bis-triazinobencimidazoles de la fórmula



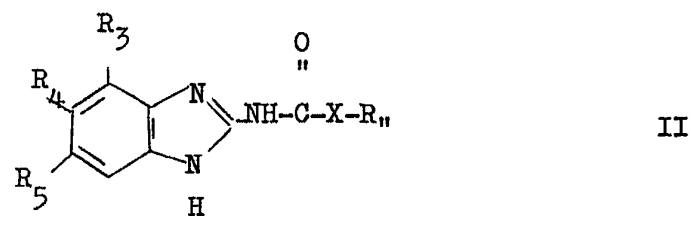
21.8.75





en la que R₁ significa un grupo alcoholeno (C₂-C₁₆)
de cadena recta o ramificada, un grupo para,para'-
d ciclohexilmetileno de la fórmula ,
un grupo 1,3- o 1,4-fenilendimetileno o un grupo
5 1,4-dialcohol (C₂-C₄)-piperazina; R₂ significa un
grupo alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a
4 átomos de carbono; R₃ significa hidrógeno o halóge
no, preferiblemente cloro o bromo; R₄ significa hi
drógeno o halógeno, preferiblemente flúor, cloro o
10 bromo, o los grupos feniltio, fenoxi, etoxi, metilo
o ciano; R₅ significa hidrógeno o halógeno, preferible
mente cloro o bromo, y X significa oxígeno o azufre,
caracterizado porque se hace reaccionar un bencimida
zol de la fórmula

15



20

con una diamina de la fórmula H₂N-R₁-NH₂ (III) y for
maldehido.

2ª.- Procedimiento para la preparación de
bis-triazinobencimidazoles.

25

Tal y como se ha descrito en la Memoria que

21.8.75





antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid, 6 SET. 1975

P.A.

5

Alberto de Elzaburu
Por Poder.

21.8.75
DBF.