



453982

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

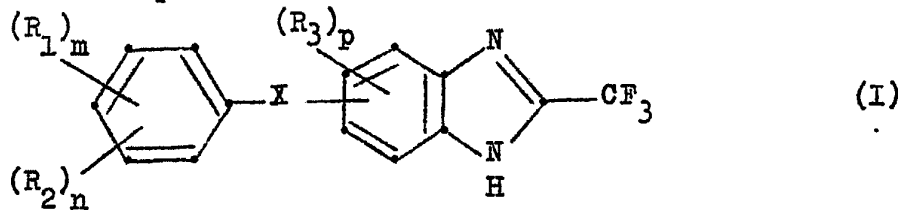
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES ANTIHEL-
MINTICOS" a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG., residen-
te en BASILIA(Suiza)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere al empleo de derivados
de 2-trifluorometil-bencimidazol para combatir a los hel-
mintos, así como a agentes que contienen tales bencimidazo-
les como materias activas.

5. Los 2-trifluorometil-bencimidazoles de este in-
vento corresponden a la fórmula I



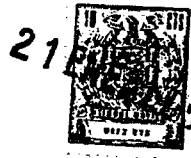


en la que

5. R_1 significa halógeno o un radical halogen-
alquílico,
 R_2 significa halógeno o un radical alquílico,
alquenílico, alcoxílico, alqueniloxílico,
alquiltio, alqueniiltio, alquilsulfinílico,
alquilsulfonílico, alqueniilsulfinílico o
alqueniilsulfonílico,
 R_3 significa halógeno,
10. X significa oxígeno, azufre, sulfinilo o
sulfonilo,
 m significa un número entero por valor de
0 a 3,
 n significa un número entero por valor de
15. 0 a 2 y
 p significa un número entero por valor de
0 a 3,

lo mismo que sus sales con bases inorgánicas u orgánicas.

20. En la fórmula I deben entenderse en particular
por halógeno cloro y bromo. En calidad de radical de halo-
genalquilo entra en cuenta preferentemente trifluorometilo.
Los radicales de alquilo y de alqueniilo pueden ser de cade-
na lineal o ramificados; de preferencia presentan de 1 a 4
átomos de carbono en la cadena recta. Entran en cuenta: me-
25. tilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secun-
dario, butilo terciario, isobutilo y, como radical alqueni-
lico, el radical de alilo o metalilo. Tales radicales de al-
quilo y de alqueniilo constituyen también la porción alquílica
o respectivamente alquenílica de un radical de alcoxilo, al-



quiltio, alqueniloxilo, alqueniltio, etc.

Los compuestos de la fórmula I son conocidos (véase la patente británica nº 1.151.471) y pueden obtenerse por el procedimiento allí descrito, o sea por reacción de una 1,2-fenilendiamina respectiva con un derivado funcional del ácido trifluoroacético y/o del ácido trifluoroacético. Para la preparación de sales entran en cuenta las bases inorgánicas (en particular, los hidróxidos alcalinos) y las bases orgánicas.

5.

10.

Entre los endoparásitos que afectan a los animales de sangre caliente ocasionan grandes perjuicios especialmente los helmintos. Los animales atacados por los vermes, por ejemplo, manifiestan no sólo un crecimiento retardado, sino en parte daños tan graves que los animales llegan a perecer. Por ello es de gran importancia desarrollar agentes aptos para combatir a los helmintos y a sus estadios de desarrollo y que eventualmente puedan usarse también para el tratamiento preventivo contra el ataque de dichos parásitos.

15.

20.

En esta descripción se entienden por "helmintos" los nemátodos, cestodos y tremátodos que parasitan el tracto gastrointestinal u otros órganos.

25.

En la literatura se han propuesto como antihelmínticos diversos 2-trifluorometil-bencimidazoles. Hasta ahora, ninguno de estos compuestos ha adquirido importancia, porque o bien presentan acción demasiado escasa en las dosificaciones habituales, o bien son incompatibles para el organismo animal en las dosificaciones de buena eficacia.

Los derivados de bencimidazol de la fórmula I se distinguen por excelente acción antihelmíntica contra,



por ejemplo:

Nemátodos como ascárides, tricostrongídeos,
ancilostomátidos y estrongídeos,
Cestodos como anoplocefálidos y teniódidos;

5.

y

Tremátodos como fasciódidos y esquistosomátidos.

Cabe destacar en especial su acción contra los fasciódidos (Fasciola hepatica) y los tricostrongídeos (por ejemplo, Haemonchus contortus).

10.

Para los compuestos de la fórmula I que se prefieren especialmente a causa de su excelente actividad biológica valen las definiciones indicadas para la fórmula I, con la limitación de que el radical ligado por medio de X se halla en posición 5 ó 6 en el benzimidazol y de que p significa 3.

15.

Ejemplos de tales compuestos de la fórmula I son:

el 2-trifluorometil-6-(3',4'-diclorofenoxi)-4,5,7-tricloro-benzimidazol p.f. 220-222^o C.

20.

el 2-trifluorometil-4,6,7-tricloro-5-(4'-bromofenoxi)-benzimidazol p.f. 228-230^o C.

el 2-trifluorometil-5-(4'-clorofenilsulfonil)-4,6,7-tricloro-benzimidazol p.f. 168-173^o C.

Muestran además buena acción antihelmíntica, por ejemplo, los 2-trifluorometil-benzimidazoles de la fórmula I siguientes:

25.

2-trifluorometil-4-(3',4'-diclorofenoxi)-5,7-dicloro-benzimidazol

p.f. 116-118^o

2-trifluorometil-4-(3'-clorofenoxi)-5,7-dicloro-benzimidazol

p.f. 205-207^o



	2-trifluorometil-4-(2',4'-diclorofenoxi)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 194-196 ^o
	2-trifluorometil-4-fenoxi-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 204-206 ^o
	2-trifluorometil-4-(3'-trifluorometil-4'-clorofenoxi)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 199-201 ^o
5.	2-trifluorometil-4-feniltio-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 177-179 ^o
	2-trifluorometil-4-(4'-clorofeniltio)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 218-220 ^o
	2-trifluorometil-4-(4'-clorofenilsulfonil)-5,7-dicloro-bencimidazol	
	2-trifluorometil-4-(4'-clorofenilsulfonil)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 238-240 ^o
10.	2-trifluorometil-4-(4'-clorofenoxi)-5,7-dicloro-6-bromo-bencimidazol	
	2-trifluorometil-4-(4'-bromofenoxi)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 201-203 ^o
	2-trifluorometil-4-(4'-bromofenoxi)-5,7-dicloro-6-bromo-bencimidazol	
	2-trifluorometil-6-(3',4'-diclorofenoxi)-5-cloro-bencimidazol	p.f. 238-240 ^o
15.	2-trifluorometil-6-(4'-clorofeniltio)-5-cloro-bencimidazol	p.f. 212-214 ^o
	2-trifluorometil-4-(4'-metoxifenoxi)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 186-188 ^o
	2-trifluorometil-4-(2',4',5'-triclorofenoxi)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 150-152 ^o
	2-trifluorometil-5-(3',4'-diclorofenoxi)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 238-240 ^o
20.	2-trifluorometil-5-(3'-trifluorometil-4'-cloro-feniltio)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 208-210 ^o
	2-trifluorometil-5-(4'-clorofeniltio)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 212-214 ^o
	2-trifluorometil-5-(2',4',5'-triclorofenoxi)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 225-227 ^o



	2-trifluorometil-5-(2',5'-dicloro-feniltio)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 182-184 ^a
	2-trifluorometil-5-(4'-clorofenoxi)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 191-193 ^a
	2-trifluorometil-5-(4'-metoxi-fenoxi)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 178-180 ^a
5.	2-trifluorometil-5-(3'-trifluorometil-fenoxi)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 191-193 ^a
	2-trifluorometil-5-(4'-bromofenoxi)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 196-198 ^a
	2-trifluorometil-4-(3',4'-dicloro-fenoxi)-5,6,7-tricloro-bencimidazol	140 ^a (con desc.)
	2-trifluorometil-4-(3'-trifluorometil-4'-cloro-fenilsulfonil)-5,6,7-tricloro-bencimidazol	p.f. 254-256 ^a
10.	2-trifluorometil-4-bromo-5-(4'-bromo-fenoxi)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 219-220 ^a
	2-trifluorometil-4,6-dicloro-5-(4'-bromofenoxi)-bencimidazol	p.f. 210-212
	2-trifluorometil-5-(4'-bromo-feniltio)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 205-207 ^a
	2-trifluorometil-5-(4'-bromo-fenilsulfonil)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 124-126 ^a
15.	2-trifluorometil-5-(4'-cloro-fenoxi)-bencimidazol	p.f. 209-210 ^a
	2-trifluorometil-5-(4'-bromo-fenoxi)-bencimidazol	p.f. 211-213 ^a
	2-trifluorometil-5-(4'-metoxi-fenoxi)-bencimidazol	p.f. 147-150 ^a
	2-trifluorometil-4-(3'-clorofenoxi)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 190-192 ^a
	2-trifluorometil-4-(2',5'-diclorofeniltio)-5,7-diclorobencimidazol	p.f. 198-200 ^a
20.	2-trifluorometil-4-(3'-trifluorometil-fenoxi)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 177-179 ^a
	2-trifluorometil-4-(4'-cloro-3-trifluorometil-feniltio)-5,7-dicloro-bencimidazol	p.f. 175-177 ^a



	2-trifluorometil-5-feniltio-6-cloro-bencimidazol	p.f. 222-224a
	2-trifluorometil-5-(3'-trifluorometil-4'-clorofenoxi)-6-cloro-bencimidazol	p.f. 263-265a
	2-trifluorometil-5-fenoxi-6-cloro-bencimidazol	p.f. 205-207a
5.	2-trifluorometil-6-(4'-clorofenilsulfonil)-5-cloro-bencimidazol	
	2-trifluorometil-6-(4'-clorofenilsulfonil)-5-cloro-bencimidazol	p.f. 101-104a
	2-trifluorometil-6-(4'-clorofeniltio)-4,7-dibromo-bencimidazol	
	2-trifluorometil-6-(4'-clorofenilsulfonil)-4,7-dibromo-5-cloro-bencimidazol	
10.	2-trifluorometil-6-(4'-bromofenoxi)-5-cloro-bencimidazol	p.f. 196-198a
	2-trifluorometil-6-(3'-trifluorometil-4'-clorofenoxi)-5-cloro-bencimidazol	p.f. 208-210a
	2-trifluorometil-4-(4'-clorofenoxi)-5-fluoro-bencimidazol	

15. La actividad antihelmíntica de los 2-trifluorometil-bencimidazoles de la fórmula I se demuestra por medio de los ensayos siguientes:

1. Ensayos en ratones infestados por oxiuros

20. Las materias activas, en forma de una suspensión se administran por sonda gástrica a ratones blancos infestados de oxiuros muriáticos. Para cada ensayo se emplean 5 animales. A cada grupo de animales se administran las materias activas una vez diaria durante tres días consecutivos. La dosis diaria por animal es de 100 mg de materia activa por kg de peso corporal.

25. Al cuarto día desde el inicio del tratamiento, se



sacrifican los animales y se les secciona. La evaluación, después de la disección de los animales del experimento, se efectúa comparando el número de oxiuros muriáticos que han quedado en el intestino con los de un testigo infestado de la misma manera y al mismo tiempo, pero no tratado.

5.

2. Ensayos en ratones infestados por Nippostrongylus brasiliensis

Las materias activas, en forma de una suspensión, se administran por sonda gástrica a ratones blancos infestados de Nippostrongylus brasiliensis. Para cada ensayo se emplean 5 animales. A cada grupo de animales se administran las materias activas una vez diaria durante tres días consecutivos. La dosis diaria para cada animal es de 100 mg de materia activa por kg de peso corporal.

10.

15.

Al cuarto día desde el inicio del tratamiento se sacrifican los animales y se les secciona. La evaluación se realiza después de la disección de los animales del experimento comparando el número de los parásitos que han quedado en el intestino con los de un testigo infestado de la misma manera y al mismo tiempo, pero no tratado.

20.

3. Ensayos en ratones infestados por Hymenolepis nana

Las materias activas, en forma de una suspensión, se administran por sonda gástrica a ratones blancos infestados artificialmente con Hymenolepis nana. Para cada ensayo se emplean 5 animales. Las materias activas se administran a cada grupo de animales una vez diaria durante tres días consecutivos. Se sacrifican los animales al cuarto día después del inicio del tratamiento y se procede a la disección. La evaluación se realiza después de la disección de los anima-

25.



les comparando los platelmintos que se hallan en el intestino con los de un grupo testigo infestado de la misma manera y al mismo tiempo, pero no tratado.

4. Ensayos en ratas infestadas por Fasciola hepatica

5. Se infestan con distomas hepáticos (Fasciola hepática) ratas blancas de laboratorio. Transcurrido el período de prepatencia, se tratan una vez diaria, durante tres días consecutivos, tres de las ratas atacadas, para cada ensayo aplicando por sonda gástrica la materia activa en forma de una suspensión. Dos semanas después de la administración de la materia activa se sacrifican los animales del experimento y se los examina en busca de sitomas todavía existentes.
10. En estos ensayos se distinguieron especialmente los 2-trifluorometil-bencimidazoles de la fórmula I en los que X representa oxígeno o azufre, por su actividad y tolerancia extraordinariamente buenas. Cabe destacar la excelente acción de estos fenoxi- y respectivamente feniltio-2-trifluorometil-bencimidazoles contra Fasciola hepatica.
15. Los agentes conformes a este invento se emplean para combatir a los holmintos parasitarios en los animales domésticos y útiles, como bueyes, ovejas, cabras, caballos, cerdos, gatos, perros y aves de corral. Se los puede administrar a los animales tanto en dosis única como repetida, y las dosis individuales importan preferentemente, según la especie de animal, de 0,5 a 100 mg por kg de peso corporal. Mediante una administración prolongada se consigue en muchos casos mejor acción o puede lograrse el resultado con una dosis total menor. Las materias activas o las mezclas que las contengan
- 20.
- 25.



- pueden también ser añadidas al pienso o a la bebida. El pienso listo contiene las sustancias de la fórmula I preferentemente en concentración de 0,005 a 0,1 % en peso. Los agentes pueden administrarse a los animales por vía peroral o abomasal, en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones ("drenches"), polvos, pastillas, bolos y cápsulas. Para preparar estas formas de aplicación sirven por ejemplo las materias de vehículo sólidas que son corrientes, como caolín, talco, bentonita, sal común, fosfato cálcico y harina de semilla de algodón, o líquidos que no reaccionen con las materias activas, como aceites y otros disolventes o diluentes inocuos para el organismo animal. Siempre que las propiedades físicas y toxicológicas de las soluciones o las emulsiones lo permitan, las materias activas pueden también ser inyectadas a los animales, por ejemplo por vía subcutánea.
- 5.
- 10.
- 15.

- Cuando los agentes antihelmínticos se hallan en forma de concentrado para piensos, sirven de materias de vehículo, por ejemplo, el heno, los piensos reforzados, los cereales de pienso o los concentrados proteínicos. Tales piensos pueden contener, aparte de las materias activas, materias suplementarias, vitaminas, antibióticos, productos quimioterapéuticos u otros pesticidas, principalmente bacteriostáticos, fungistáticos, coccidiostáticos o también preparados hormonales, materias de acción anabólica u otras sustancias favorecedoras del crecimiento, influyentes en la calidad de la carne de los animales de matadero o útiles para el organismo en otros aspectos. También se los puede combinar con otros antihelmínticos, con lo cual se ensancha su acción y se los adapta a circunstancias determinadas.
- 20.
- 25.



Como tales cabe señalar:

Agentes nematocidas. Por ejemplo:

5. Absomal, Alcopar, Anthelcide, Ascaridol,
Bannith II, Bephenium, Bradosol, Cambendazol,
Celorophos, Chlortion, Coumaphos, cianin,
destonicina, dietilcarbamacina, diclorofeno,
DDVP, 1,4-di-(D-gliconil)-piperacina,
ditiazonina, Dow ET/70 Douco 132, Dymanthin HCl,
Egressin, Gainox, hexaclorofeno, hexilrresorcina,
10. Tonit, Levanisol, Meparin, violota de metileno,
éster etílico del ácido 1-metil-1-tridecil-piperacina-4-carboxílico, Mothyridin, Monopar,
Marlenc, Weguvon, Nematodin, Nemural, Nidanthel,
Parbendazol, Parvox, fenotiacina, piperacina,
15. polinetilpiperacina, Pronothanzin, Pyrantel,
pirantiacina, embonato de pirvinio, Rametin,
Ronnol, Santocin Sholl 1808, Stilbazium,
Tetranisol, Thenium, Thiabendazol, Thynolan,
Vermella y Nembendazol.

20. Agentes costodocidas. Por ejemplo:

- Acranil, Arocolin, Atobrin, Bithionol, Bithionol-oxyd, Bunamidin, Costodin, Cambendazol,
dilaurato dibutil-esténnico, diclorofeno,
dicloruro dioctil-esténnico, laurato dioctil-esténnico,
25. ácido félix, hexaclorofeno, Nidanthel,
Terenol y Yomesen.

La preparación de los agentes antihelmínticos de este invento se efectúa de manera ya conocida, por mezcla y molturación íntimas de las materias activas de la fór-



mula general I con materias de vehículo apropiadas, oventualmente con adición de dispersantes o disolventes que sean inertes para las materias activas.

Estas pueden presentarse y emplearse en las formas de elaboración siguientes:

5.

Preparaciones sólidas:

Agentes de espolvoreo, granulados, granulados de envoltura, granulados de impregnación y granulados homogéneos.

10.

Concentrados de materia activa dispersables en agua:

Preparaciones líquidas:

Soluciones, pastas (emulsiones).

15.

El tamaño de grano de las materias de vehículo es de conveniencia de 0,1 mm aproximadamente, a lo sumo, para los agentes de espolvoreo y los polvos para aspersiones y de 10 a 500 micras (0,001 a 0,5 mm) para los granulados.

20.

La concentración de la materia activa en las preparaciones sólidas es de 0,5 a 80 %, y en las preparaciones líquidas, de 0,5 a 15 %.

25.

A estas mezclas pueden agregarse además suplenentes que estabilicen la materias activa y/o materias no iónicas, anionactivas y cationactivas que aseguren, por ejemplo, mejor humectabilidad (humectantes) y dispersabilidad (dispersantes).

Mezcla de polvos dispersables en agua

Composición:

25 partes de 2-trifluorometil-4,6,7-tricloro-5-(4'-bromofenoxi)-bencimidazol

- 3 partes de una mezcla de polioxietileno,
éster talólico y urea, 21 ENS
7 partes de polivinilpirrolidona,
31,5 partes de ácido silícico, muy disperso, y
33,5 partes de Bolus alba.



5.

Su mezcla homogeneamente en una mezcladora planetaria la materia activa junto con la mezcla de polioxietileno / éster talólico / urea y la polivinilpirrolidona, con adición de 30 % aproximadamente de la porción de ácido silícico. A continuación se añaden la parte restante del ácido silícico y el Bolus alba y se mixtura hasta homogeneidad en mezcladoras apropiadas. Luego se muele la mezcla en un molino de pitones y discos hasta obtener un tamaño de partículas inferior a 20 micras.

10.

REIVINDICACIONES

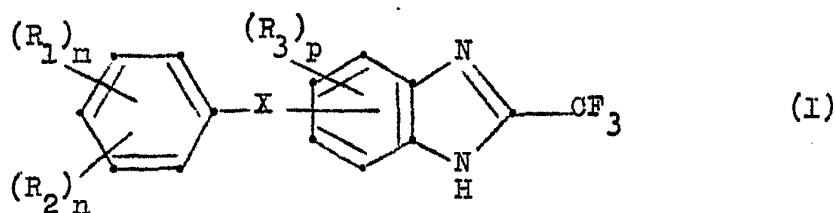
15.

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 819/74 del 22 de Enero de 1974.

20.

1. Procedimiento para la preparación de agentes antihelmínticos, especialmente aptos para combatir a los helmintos y tremátodos parasitarios caracterizado por constituirse una composición formada por derivados de 2-trifluorometil-benzimidazol de la fórmula I:

25.





en la que

5. R_1 significa halógeno o un radical de halogenalquilo,
 R_2 significa halógeno o un radical de alquilo, alquenoilo, alcoxilo, alquenoiloxilo, alquiltio, alqucniltio, alqueniulsulfinilo, alquilsulfonilo, alqueniulsulfinilo o alqueniulsulfonilo,
10. R_3 significa oxígeno, azufre, sulfinilo o sulfonilo,
 n significa un número entero por valor de 0 a 3,
 n significa un número entero por valor de 0 a 2 y
15. p significa un número entero por valor de 0 a 3, y

y/o sus sales atóxicas para el organismo animal con bases inorgánicas u orgánicas, con materias de vehículo apropiadas y/o agentes de distribución apropiados.

20. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1 caracterizado por seleccionarse como materia activa en la composición un derivado, a lo menos, de 2-trifluorometil-benzimidazol de la fórmula I en el que X significa oxígeno o azufre.

25. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por contener seleccionarse mas especialmente como materia activa 2-trifluorometil-6-(3',4'-diclorofenoxi)-4,5,7-tricloro-benzimidazol.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, carec-



terizado por seleccionarse también especialmente como materia activa 2-trifluorometil-4,6,7-tricloro-5-(4'-bromofenoxi)-bencimidazol.

5. Procedimiento según la reivindicación, 1 caracterizado por seleccionarse así mismo como materia activa 2-trifluorometil-5-(4'-clorofenil-sulfonil)-4,6,7-tricloro-bencimidazol.

6. Procedimiento para la preparación de agentes antihelmínticos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 15 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 de Enero de 1975

p. a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO