



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209450
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 235/28

(22) Přihlášeno 11 04 78

(21) [PV 2366-78]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 04 77
(77 120) a od 15 03 78 (79 232)
Lucembursko

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 15 04 84

(72)

Autor vynálezu

GALLAY JEAN JACQUES dr., MAGDEN, KÜHNE MANFRED dr.,
PFEFFINGEN, MEYER ALFRED dr., BASILEJ, RECHSTEINER OSWALD,
BINNINGEN a SCHELLENBAUM MAX dr., MUTTENZ (Švýcarsko)

(73)

Majitel patentu

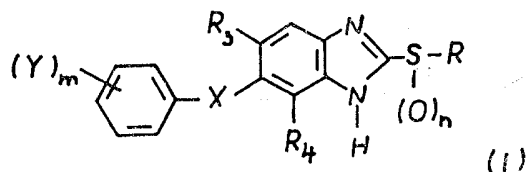
CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů benzimidazolu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů benzimidazolu s anthelmintickou účinností, které jsou vhodné k potírání hlístic, zejména motolic u domácích a užitkových zvířat.

Nové sloučeniny odpovídají obecnému vzorci I



v němž

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě jednou až dvakrát halogenem nebo nitroskupinou substituovanou benzylovou skupinu,

R3 znamená vodík, halogen, methylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R4 znamená vodík nebo halogen,

X znamená kyslík nebo síru,

Y znamená halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až

2

4 atomy uhlíku, methylthioskupinu, methylsulfonylovou skupinu, nitroskupinu, kyano skupinu nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a

m znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3, přičemž znamená-li m číslo větší než 1, může mít symbol Y významy stejné nebo rozdílné,

n znamená číslo 0, 1 nebo 2.

Halogenem ve významu symbolů R3 a R4 ve vzorci I se rozumí výhodně chlór nebo brom.

V předloženém popisu vynálezu se „helminthy“ rozumí v gastrointestinálním traktu nebo v jiných orgánech parazitující hlístice (Nematoda), tasemnice (Cestoidea) a motolice (Trematoda).

Z endoparazitů vyskytujících se u teplokrevných způsobují zvláště značné škody helminti. Zvířata napadená těmito parazity nejen pomaleji rostou a vykazují zřetelně sníženou užitkovost, avšak částečně způsobují tyto parazité tak značná poškození, že onemocnělá zvířata hynou. Aby se při chovu skotu zamezilo takovýmto škodám, které mohou mít při epidemickém výskytu napadení červy ve stádech skotu značný rozsah, nebo aby se takovéto škody alespoň zmírnily, existuje průběžná snaha připravit prostředky k potírání helmintů včetně jejich vývojových stadií.

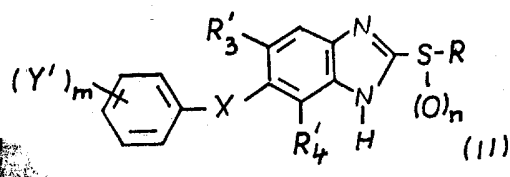
Je sice známa řada látek s anthelmintickou účinností, avšak tyto účinné látky nesplňují žádoucím způsobem požadavky, které jsou na ně kladeny, vzhledem k tomu, že tyto účinné látky například nemají při aplikaci snášitelných dávek v každém případě dostatečnou účinnost nebo při terapeuticky účinné dávce vyvolávají nežádoucí vedlejší účinky, jako intoxikaci.

Tak se uvádějí například v britském patentním spisu č. 1 344 548 a ve francouzském patentním spisu č. 1 476 558 deriváty benzimidazolu pro použití v různých oblastech, a z nich posléze v obecné formě i možnost použití proti helminthům.

Nyní bylo navrženo používat k potírání helmintů derivátů benzimidazolu vzorce I, vyrobených podle vynálezu.

Deriváty benzimidazolu vzorce I se vyznačují převážující anthelmintickou účinností, zejména proti motolicím (Trematoda), přičemž nutno zvláště zdůraznit jejich účinek vůči motolicovitým (Fasciolidae), jako je například motolice jaterní (*Fasciola hepatica*).

Ze sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné co do účinnosti sloučeniny následujícího užšího obecného vzorce II



v němž

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkinyllovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě jednou až dvakrát halogenem nebo nitroskupinou substituovanou benzylovou skupinu,

R3' znamená vodík, chlor, methylovou skupinu nebo methoxyskupinu,

R4' znamená vodík nebo chlor,

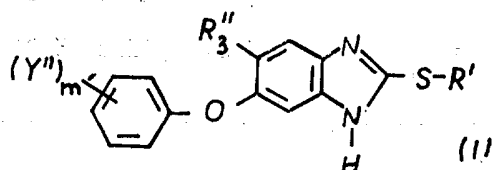
X kyslík nebo síru,

Y' znamená halogen, methylovou skupinu, methoxyskupinu, methylthioskupinu, methylsulfonylovou skupinu, acetylovou skupinu, nitroskupinu nebo kyanoskupinu a

m znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3, přičemž je-li m větší než 1, může mít Y' významy stejné nebo rozdílné,

n znamená číslo 0, 1 nebo 2.

Kromě toho se příznivou terapeutickou účinností vyznačují sloučeniny následujícího omezeného vzorce III



v němž

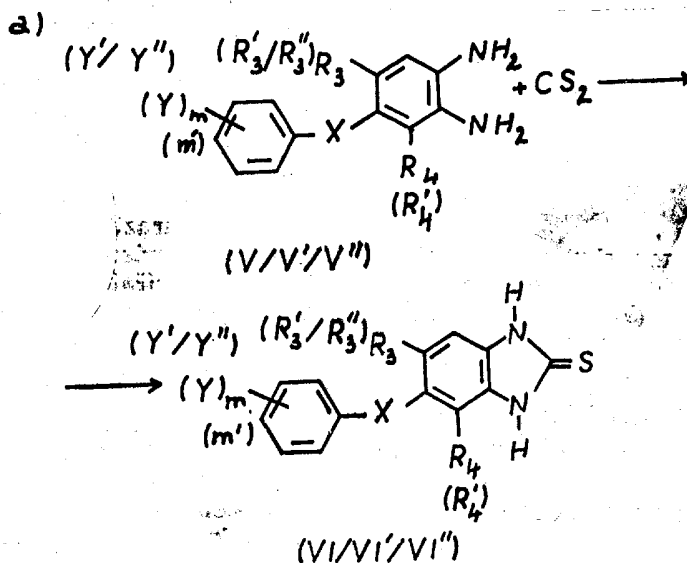
R' znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R3'' znamená vodík, chlor nebo methylovou skupinu, a

Y'' znamená halogen nebo methylovou skupinu s tím, že ve fenylovém zbytku vázaném přes atom kyslíku, je poloha 2 vždy obsazena příslušným substituentem odpovídajícím významu symbolu Y'' a poloha 6 je vždy neobsazena, a

m' znamená číslo 1 nebo 2, přičemž je-li m' větší než 1, mohou být významy Y'' stejné nebo rozdílné.

Výchozí látky používané pro výrobu sloučenin vzorců I, II a III se dají vyrobit následujícími postupy:



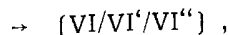
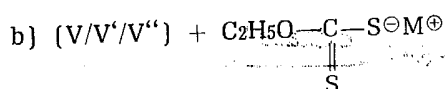
v nichž

R_3, R_4, X, Y a m , popřípadě R_3', R_4', Y' a popřípadě R_3'', Y'' mají významy uvedené pod vzorcem I, popřípadě pod vzorcem II a popřípadě pod vzorcem III.

Reakce se provádí při teplotách od 10 do 150 °C, výhodně při 30 až 100 °C, ve vodě nebo v organických rozpouštědlech v přítomnosti báze.

Jako organická rozpouštědla přicházejí v úvahu například alkoholy, jako methanol, ethanol nebo propylalkoholy nebo uhlovodíky, jako chlorbenzen nebo methylenchlorid.

Jako báze se rozumí například alkalické kovy, terciární aminy nebo organické báze, jako pyridin.

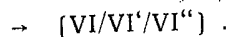
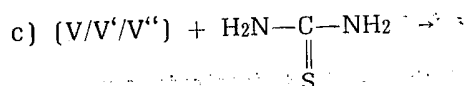


příčemž

M znamená alkalický kov.

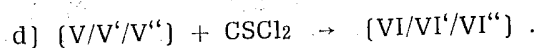
Tato reakce se provádí při teplotách od 20 do 150 °C, výhodně při 50 až 100 °C, ve vodě nebo v organických rozpouštědlech.

Jako organická rozpouštědla přicházejí v úvahu například alkoholy, jako methanol, ethanol nebo propylalkoholy nebo uhlovodíky, jako benzen nebo toluen nebo chlorované uhlovodíky, jako chlorbenzen nebo methylenchlorid.



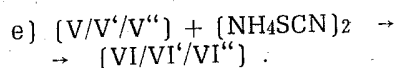
Tato reakce se provádí současným roztavením reakčních složek při teplotách od 150

do 220 °C, výhodně při 170 až 190 °C, přičemž se výchozí látka vzorce V musí používat jako hydrochlorid.



Tato reakce se provádí při teplotách od 0 do 120 °C, výhodně při 20 až 80 °C, ve vodě nebo v organických rozpouštědlech inertních vůči reakčním složkám.

Jako inertní organická rozpouštědla přicházejí v úvahu například ethery, jako dioxan nebo tetrahydrofuran nebo uhlovodíky, jako benzen nebo toluen, nebo chlorované uhlovodíky, jako chlorbenzen nebo chloroform.

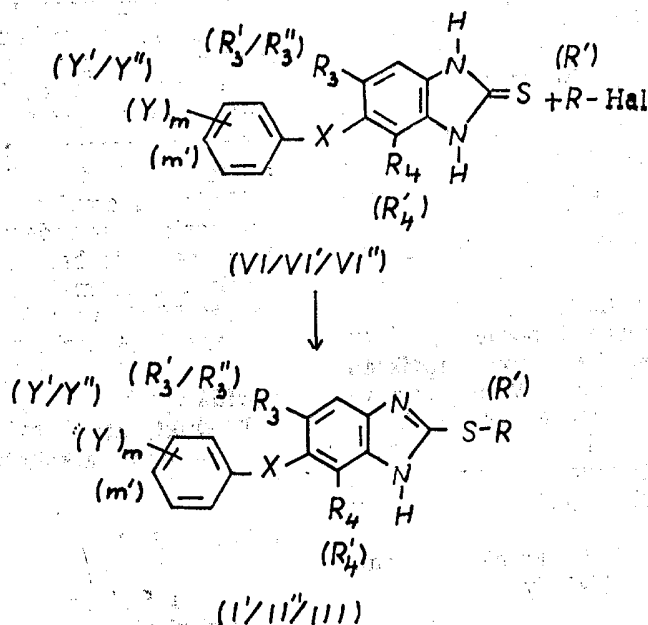


Tato reakce se provádí při teplotách od 60 do 180 °C, výhodně při 80 až 150 °C bez rozpouštědla nebo v přítomnosti vody nebo alkoholů, jako methanolu, ethanolu nebo propylalkoholů, přičemž výchozí látka vzorce V musí být přítomna ve formě hydrochloridu.

U metod používaných k výrobě sloučenin vzorců $(VI/VI'/VI'')$ podle postupů a) až e) se jedná o známé postupy, které jsou popsány v literatuře na následujících místech:

- postup a): J. Chem. Soc. 1950, 1515—1519,
postup b): Org. Synthese Coll. Vol. IV, 569 až 570,
postup c): J. prakt. Chemie 75 (1907) 323 až 327,
postup d): Chem. Ber. 20 (1887) 228—232,
postup e): Ann. 221 (1883), 1—34,
Ann. 228 (1885), 243—247.

Sloučeniny vzorců I a II, v nichž n znamená nulu, a vzorce III se podle vynálezu vyrábějí následujícím postupem:



příčemž

R, R₃, R₄, X, Y a m mají význam uvedený pod vzorcem I, popřípadě R₃', R₄', Y' mají význam uvedený pod vzorcem II a popřípadě kde R', R₃'', Y'' mají význam uvedený pod vzorcem III a Hal znamená atom halogenu.

Tato reakce se provádí při teplotách od 0 do 100 °C, výhodně od 20 do 80 °C, ve vodě, v organických rozpouštědlech nebo v jejich směsích v přítomnosti báze. Jestliže se používá organických bází, potom lze od přidání rozpouštědla upustit.

Jako organická rozpouštědla přicházejí v úvahu například alkoholy, ethery nebo ketony.

Báze se rozumí například alkalické kovy, organické báze jako pyridin nebo terciární aminy.

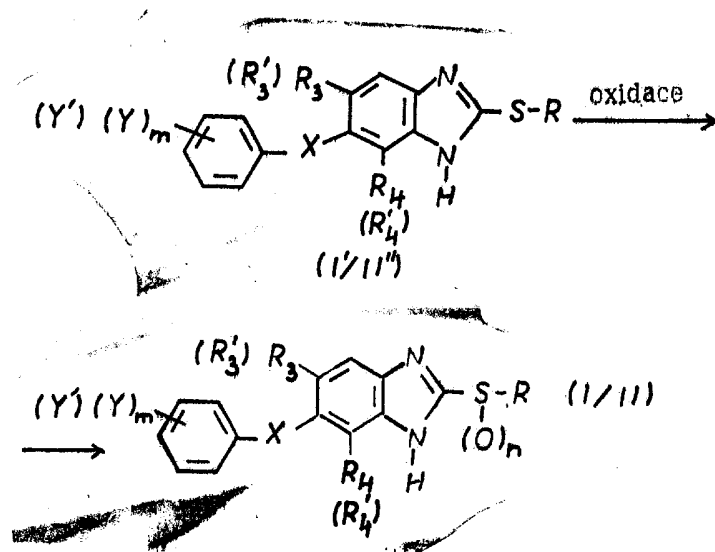
U postupu podle vynálezu k výrobě sloučenin vzorce I se jedná o analogický postup, přičemž reference o tomto postupu se nachází v literatuře na následujících místech:

J. Chem. Soc. 1949, 3311—3315,

Chem. Abstr. 53, 8124e (Yakugaku Zasshi 78, 1378—1382 (1958),

Chem. Abstr. 52, 11773d (1958).

Sloučeniny vzorců I a II se podle vynálezu vyrábějí podle následujícího postupu:



kde

R, R₃, R₄, X, Y a m mají význam uvedený pod vzorcem I, popřípadě kde R₃', R₄' a Y' mají významy uvedené pod vzorcem II a n znamená číslo 1 nebo 2.

Oxidace se provádí při teplotách od -20° do +100 °C, výhodně při 0 až 50 °C ve vodě nebo v organických kyselinách v přítomnosti perkyselin, jako například peroctové kyseliny nebo m-chlorbenzoové kyseliny, přičemž v případě, že n = 1, je výhodným oxidačním činidlem m-chlorbenzoová kyselina, zatímco v případě, že n = 2, je zvláště vhodným pro oxidaci kyselina peroctová.

Při oxidaci sloučenin vzorce I/II' podle vynálezu se jedná o analogický postup, přičemž bližší podrobnosti tohoto postupu jsou popsány na následujících místech literatury:

J. Chem. Soc. 1949, 3311—3315.

Výchozí sloučeniny vzorce V sloužící pro výrobu sloučenin vzorce I podle vynálezu jsou částečně známy. Tak jsou například některé ze sloučenin vzorce V popsány ve švýcarském patentovém spise č. 462 847. Tyto výchozí látky se mohou vyrábět podle známých postupů. Sloučeniny vzorce VI, které se používají jako meziprodukty, jsou novými sloučeninami.

Vynález blíže objasňují, avšak nikterak neomezují následující příklady:

Příklad 1

Výroba 5-chlor-6-(2',4'-dichlorfenoxy)-2-methylthiobenzimidazolu

K roztoku 400 g 5-chlor-6-(2',4'-dichlorfenoxy)-2H-1,3-dihydrobenzimidazol-2-thionu a 175 g hydroxidu draselného ve směsi 175 ml vody a 350 ml ethanolu se během 30 minut přikape 73 ml methyljodidu, přičemž se teplota chlazením udržuje mezi 10 a 15 °C. K dokončení reakce se reakční směs míchá nejdříve 30 minut při teplotě místnosti, potom 1 hodinu při teplotě 50 °C a znovu 18 hodin při teplotě místnosti.

Výsledná emulze se během 30 minut vylije tenkým proudem do 5 litrů vody, přičemž se tvoří bezbarvá sraženina, která se odfiltruje, promyje se 3 litry vody a vysuší se při 50 °C ve vakuu. Získá se 400 g 5-chlor-6-(2',4'-dichlorfenoxy)-2-methylthiobenzimidazolu o teplotě tání 178 °C, což odpovídá výtěžku 98 %.

Produkt, který byl čištěn překrystalováním ze směsi alkoholu a vody, taje při 185 až 186 °C.

Příklad 2

Výroba 5-chlor-6-(2',4'-dichlorfenoxy)-2-methylsulfinylbenzimidazolu

K roztoku 35 g 5-chlor-6-(2',4'-dichlor-fenoxy)-2-methylthiobenzimidazolu v 1750 ml chloroformu, ochlazenému na 0° až 5°C se během 30 minut za míchání přikape roztok 19,5 g 90% m-chlorperbenzoové kyseliny ve 450 ml chloroformu. Směs se dále míchá 3 hodiny při teplotě 0 až 5°C, potom 15 hodin při teplotě místnosti a nakonec se zbaví sraženiny, která se v mírné míře vyskytuje. Filtrát obsahující ještě zbývající m-chlorperbenzoovou kyselinu se podrobí působení roztoku kyselého siřičitanu sodného, promyje se vodou, vysuší se chloridem vápenatým, zfiltruje se a vysuší se ve vakuu. Po překrystalování zbytku z 500 ml ethylacetátu za současného vyčeření horkého roztoku aktivním uhlím a následujícím vysušením bílých krystalů při 50°C se získá 26 g 5-chlor-6-(2',4'-dichlorfenoxy)-2-methylsulfonfylbenzimidazolu o teplotě tání 206 až 208°C, což odpovídá výtěžku 69 %.

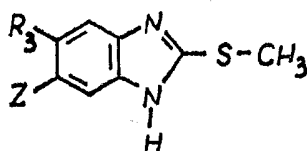
Příklad 3

Výroba 5-chlor-6-(2',4'-dichlorfenoxy)-2-methylsulfonfylbenzimidazolu

K roztoku 100 g 5-chlor-6-(2',4'-dichlorfenoxy)-2-methylthiobenzimidazolu v 800 ml ledové kyseliny octové, který se chlazením udržuje na teplotě místnosti, se během 30 minut za míchání přikape 122,5 ml 40% peroctové kyseliny. Vzniklý tmavě červený roztok se dále míchá po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Tvoří se viskózní suspenze, ke které se přidají 4 litry demineralizované vody. Potom se vzniklá sraženina odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se ve vakuu při 50°C. Získá se 96 g 5-chlor-6-(2',4'-dichlorfenoxy)-2-methylsulfonfylbenzimidazolu o teplotě tání 215 až 218°C, což odpovídá výtěžku 89 %.

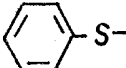
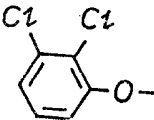
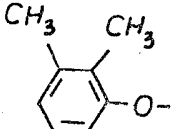
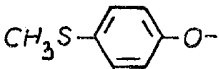
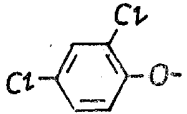
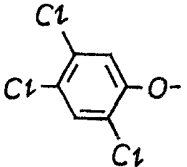
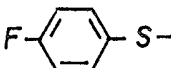
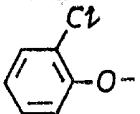
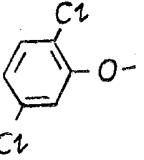
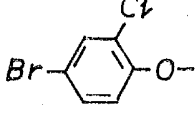
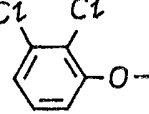
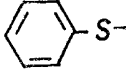
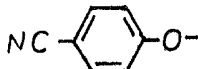
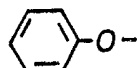
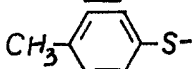
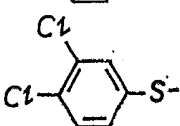
Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 až 3 se vyrobí, popřípadě lze vyrobit následující sloučeniny:

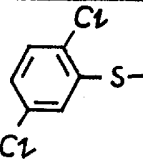
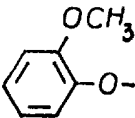
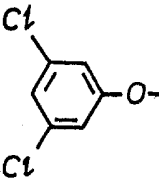
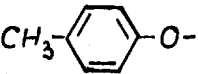
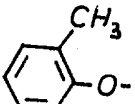
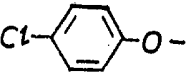
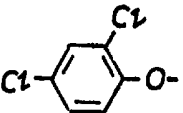
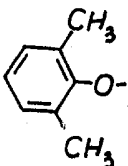
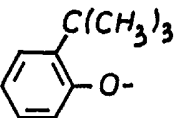
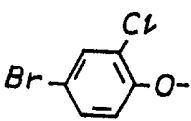
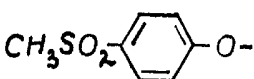
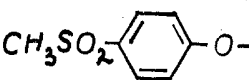
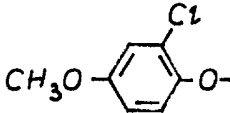
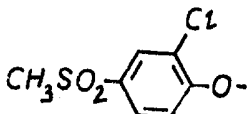
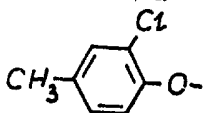
TABULKA 1



Číslo	R ₃	Z	Teplota tání (°C)
1	Cl		185 až 186
2	Cl		158 až 159
3	Cl		179 až 180
4	Cl		169 až 170
5	Cl		172 až 173
6	Cl		127 až 129
7	Cl		196 až 197

Číslo	R ₃	Z	Teplota tání (°C)
8	Cl		170 až 175
9	Cl		175 až 176
10	Cl		165 až 167
11	CH ₃		191 až 193
12	Cl		203 až 204
13	CH ₃		198 až 199
14	Cl		184 až 186
15	CH ₃		171 až 173
16	Cl		209 až 211
17	CH ₃		184 až 186
18	CH ₃		80 až 82
19	Cl		125 až 127
20	CH ₃		95 až 97
21	Cl		155 až 157

Číslo	R ₃	Z	Teplota tání [°C]
22	CH ₃		118 až 124
23	CH ₃		162 až 164
24	CH ₃		226 až 228
25	Cl		155 až 157
26	H		155 až 156
27	H		211 až 212
28	H		131 až 134
29	H		152 až 154
30	H		172 až 174
31	H		177 až 178
32	H		174 až 175
33	H		139 až 141
34	H		167 až 168
35	H		124 až 126
36	H		122 až 125
37	H		105 až 108
38	H		157 až 159

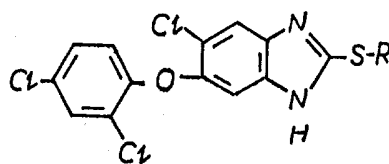
Číslo	R ₃	Z	Teplota tání (°C)
39	H		190 až 192
40	H		145 až 147
41	H		191 až 192
42	H		118 až 121
43	H		137 až 139
44	H		192 až 194
45	CH ₃ O-		165 až 168
46	H		163 až 165
47	H		
48	CH ₃		
49	CH ₃		
50	Cl		210 až 214
51	Cl		
52	Cl		
53	Cl		

Číslo	R ₃	Z	Teplota tání [°C]
54	Cl		
55	Cl		
56	Cl		
57	H		169 až 170
58	Br		90 až 92
59	CH ₃ O—		70 až 72
60	CH ₃ O—		78 až 70
61	C ₂ H ₅ O—		
62	C ₄ H ₉ O—		
63	C ₂ H ₅ O—		128 až 130

TABULKA 2

Číslo	Sloučenina	Teplota tání [°C]
1		93 až 95
2		112 až 115

TABULKA 3



Číslo	R	Teplota tání [°C]
1	$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	147 až 150
2	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	122 až 125
3	$-\text{CH}_2-$	63 až 65
4	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	136 až 139
5	$-\text{C}_2\text{H}_5$	65 až 70
6	$-\text{CH}-$	168 až 171
7	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	89 až 92
8	$-\text{CH}_2-$	90 až 95
9	$-\text{CH}_2-$	

TABULKA 4

Číslo	Sloučenina	Teplota tání °C
1		204 až 206
2		215 až 218
3		289 až 294
4		191 až 193

Číslo	Sloučenina	Teplota tání °C
5		166 až 170
6		197 až 200
7		239 až 243
8		
9		
10		166 až 170
11		185 až 187

Anthelmintickou účinnost derivátů benzimidazolu obecného vzorce I dokládá následující pokus:

Pokus na kryších infikovaných motolicí jaterní (Fasciola hepatica)

Bílé laboratorní krysy se infikují motolicí jaterní (Fasciola hepatica). Po uplynutí prepatenční periody se na jeden pokus vždy 3 napadené krysy ošetří příslušnou účinnou látkou, která se aplikuje ve formě suspenze žaludeční sondou, a to jednou denně ve

třech po sobě následujících dnech. Účinné látky se testují v dávkách 300, 100, 30 a 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Dva týdny po aplikaci účinné látky se pokusná zvířata usmrtí a pitvají se.

Vyhodnocení se provádí po pitvě pokusných zvířat srovnáním počtu parazitů zbylých ve žlučovodech a neošetřenými, avšak stejným způsobem a současně infikovanými kontrolními zvířaty.

Při terapeuticky účinných dávkách je prostředek snášen krysy bez vedlejších příznaků.

TABULKA 5

Minimální dávka účinné látky k dosažení 100% účinku vůči motolici jaterní

Sloučenina č.	Dávka v mg/kg
1 (T 1)	3 × 10
2 (T 1)	3 × 30
3 (T 1)	3 × 100
4 (T 1)	3 × 30
5 (T 1)	3 × 100
6 (T 1)	3 × 30
7 (T 1)	3 × 10
9 (T 1)	3 × 10
11 (T 1)	3 × 100*
14 (T 1)	3 × 10
15 (T 1)	3 × 10
17 (T 1)	3 × 300*
23 (T 1)	3 × 10
24 (T 1)	3 × 30*
25 (T 1)	3 × 100*
26 (T 1)	3 × 30
28 (T 1)	3 × 100*
30 (T 1)	3 × 30
31 (T 1)	3 × 10
33 (T 1)	3 × 30
35 (T 1)	3 × 30
36 (T 1)	3 × 100
37 (T 1)	3 × 30
38 (T 1)	3 × 30
39 (T 1)	3 × 100
40 (T 1)	3 × 100
42 (T 1)	3 × 100*
43 (T 1)	3 × 100
44 (T 1)	3 × 100
45 (T 1)	3 × 100
1 (T 2)	3 × 30
2 (T 2)	3 × 100
1 (T 3)	3 × 10
2 (T 3)	3 × 30
3 (T 3)	3 × 100
4 (T 3)	3 × 10
5 (T 3)	3 × 10
7 (T 3)	3 × 100
1 (T 4)	3 × 10
2 (T 4)	3 × 30
3 (T 4)	3 × 100*
5 (T 4)	3 × 10
6 (T 4)	3 × 100
7 (T 4)	3 × 100

Vysvětlivka: * při nižší dávce nebyla sloučenina testována

Účinné látky podle vynálezu se používají k potírání parazitických helmintů u domácích a užitkových zvířat, jako jsou hovězí dobytek, ovce, kozy, kočky a psi. Účinné látky se mohou zvířatům aplikovat jak ve formě jednotlivé dávky, tak i opakovaně, přičemž jednotlivá dávka činí podle druhu zvířete výhodně mezi 0,5 a 100 mg na 1 kg tělesné hmotnosti. Protrahovanou aplikací se v mnoha případech dosáhne lepšího účinku nebo lze vystačit s nižší celkovou dávkou. Účinné látky, popřípadě směsi, ve kte-

rých jsou účinné látky obsaženy, se mohou přidávat také ke krmivu nebo k nápojům. Hotové krmivo obsahuje látky vzorce I v výhodně v koncentraci 0,005 až 0,1 hmotnostního %.

Prostředky se mohou aplikovat ve formě roztoků, emulzí, suspenzí, prášků, tablet, bolusů nebo kapslí perorálně nebo abomasálně zvířatům. Pro přípravu těchto aplikacíních forem slouží například obvyklé pevné nosné látky, jako kaolin, mastek, bentonit, kuchyňská sůl, fosforečnan vápenatý, moučka ze semen bavlníku nebo s účinnými látkami nereagující kapaliny, jako jsou oleje a další, pro organismus zvířete neškodná rozpouštědla a ředidla. Pokud to fyzikální a toxikologické vlastnosti roztoků nebo emulzí dovolí, mohou se účinné látky zvířatům aplikovat také například subkutánně injekcí. Dále je možná také aplikace účinných látek zvířatům formou soli nebo bloků melasy.

Používají-li se anthelmintické prostředky ve formě krmných koncentrátů, potom slouží jako nosné látky například seno, jaderne krmivo, krmné obilí nebo bílkovinné koncentráty. Takováto krmiva mohou kromě účinných látek obsahovat ještě přísady, vitaminy, antibiotika, chemoterapeutika nebo další pesticidy, zejména bakteristatika, fungistatika, kokcidistatika nebo také hormonální přípravky, látky s anabolickým účinkem nebo jiné látky, které příznivě ovlivňují kvalitu masa jatečných zvířat nebo jsou užitečné pro organismus jiným způsobem. Také se mohou kombinovat s jinými anthelmintiky, čímž se jejich účinek rozšíří a přizpůsobí se daným okolnostem.

Jako takové lze uvést:

Nematocidní prostředky: například Alcopar, Ascaridol, Banminth II, Bephenium, Cambendazol, Coumaphos, Cyanin, diethylkarbamazin, DDVP, 1,4-di(D-glykonyl)piperazin, dithiazanin, Dow ET/57 Dowco 132, Gainex, Hexachlorophen, Hexylresorcin, Jonit, Levamisol, methylenová violet, ethylester 1-methyl-1-tridecylpiperazinium-4-karboxylové kyseliny, Methyridin, Neguvon, Nematodin, Nemural, Nidanthel, Parbendazol, Parvex, fenothiazin, piperazin, polymethylenpiperazin, Pyrantel, Pyrviniumembonat, Rametin, Ronnel, Santion Shell 1808, Stilbazium, Tetramisol, Thenium, Thiabendazol, Thymolan, Vermella, Mebendazol, Oxybendazol, Fenbendazol, Albendazol, Oxfendazol.

Prostředky proti tasemnicím: například Acranil, Arecolin, Atebrin, Bithionol, Bithionol-sulfoxid, Bunamidin, Cestondin, Cambendazol, dibutylcindilaurát, dichlorofen, dioktylcindichlorid, dioktylcindilaurát, kyselina filixová, Hexachlorophen, Mepaesin, Nidanthel, Praziquanthal, Terenol, Yomesan.

Anthelmintické prostředky se vyrábějí o sobě známým způsobem důkladným smícháním a rozemletím účinných látek obecného vzorce I s vhodnými nosnými látkami, po-

případě za přidavku dispergátorů nebo rozpouštědel, inertních vůči účinným látkám.

Účinné látky se mohou vyskytovat a aplikovat v následujících zpracovatelských formách:

Pevné formy zpracování:

Granuláty, obalované granuláty, impregnované granuláty a homogenní granuláty.

Ve vodě dispergovatelné koncentráty účinné látky (smáčitelné prášky).

Kapalné formy zpracování:

Roztoky, pasty, emulze, zvláště potom přímo upotřebitelné suspenze (drenches).

Velikost částic nosných látek činí pro poraš a smáčitelný prášek až asi 0,1 mm a pro granulát 0,01 až 0,5 mm.

Koncentrace v pevných formách zpracování činí 0,5 až 80 %, v kapalných formách zpracování 0,5 až 50 %.

K těmto směsím se mohou dále přidávat stabilizační přísady nebo/a neionogenní, anionaktivní a kationaktivní látky, které

zajišťují například lepší smáčitelnost (smáčedla), jakož i dispergovatelnost (dispergátory).

Příklad

Ve vodě dispergovatelná prášková směs

25 dílů hmotnostních účinné látky vzorce I se v mísicím zařízení důkladně promísí s

7,5 dílu hmotnostního savého nosného materiálu, například kyseliny křemičité a

59,4 dílů hmotnostního nosné látky, například kaolinu a

0,5 dílů hmotnostního kyseliny olejové a

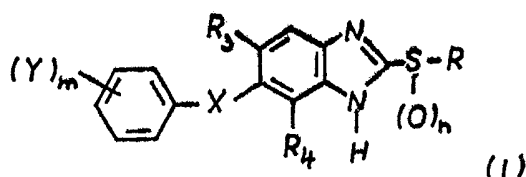
5,3 dílu hmotnostního oktylfenylpolyglykoletheru a

2,3 dílu hmotnostního derivátu stearylbenzimidazolu.

Tato směs se na kolíkovém mlýnu nebo na proudovém mlýnu rozemele na částice o velikosti 5 až 15 μm . Takto získaný smáčitelný prášek poskytuje ve vodě dobrou suspenzi.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů benzimidazolu obecného vzorce I



v němž

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, alkylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, nebo popřípadě jednou až dvakrát halogenem nebo nitroskupinou substituovanou benzylovou skupinu,

R3 znamená vodík, halogen, methylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

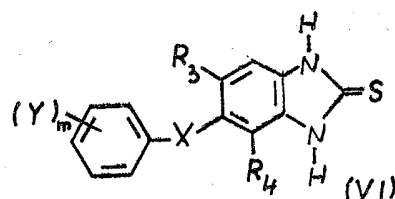
R4 znamená vodík nebo halogen,

X znamená kyslík nebo síru,

Y znamená halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, methylthioskupinu, methylsulfonylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

m znamená číslo 0, 1, 2 nebo 3, přičemž znamená-li m číslo větší než 1, může mít symbol Y významy stejné nebo rozdílné,

n znamená číslo 0, 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VI



v němž

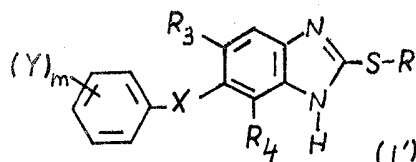
Y, m, X, R3 a R4 mají shora uvedený význam, působí sloučeninou obecného vzorce

R—Hal ,

v němž

R má shora uvedený význam, a

Hal znamená halogen, při teplotách od 0 do 100 °C, ve vodě, v organickém rozpouštědle nebo ve směsi vody a organického rozpouštědla v přítomnosti báze, za vzniku sloučenin obecného vzorce I'



v němž

Y, m, X, R, R₃ a R₄ mají shora uvedený význam, načež se v případě, kdy se mají vyrobit sloučeniny obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 1 nebo 2, oxidují sloučeniny obecného vzorce I' při teplotách od -20° Celsia do 100 °C ve vodě nebo v organické kyselině působením perkyseliny.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce R—Hal provádí při teplotě od 20 do 80 °C.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce R—Hal provádí při použití organické báze bez přísavku rozpouštědla.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxidace provádí při teplotách 0 až 50 °C.

5. Způsob podle bodů 1 a 4 k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 1 a ostatní symboly mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se jako oxidačního činidla používá m-chlorperbenzoové kyseliny.

6. Způsob podle bodů 1 a 4 k výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 2 a ostatní symboly mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se jako oxidačního činidla používá peroctové kyseliny.