



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: A 01 N 43/52
A 01 N 29/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteiner Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

618 323

⑳ Gesuchsnummer: 10286/75

⑦③ Inhaber:
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

㉒ Anmeldungsdatum: 06.08.1975

③⑩ Priorität(en): 12.06.1975 US 584991

⑦② Erfinder:
Lance George Peterson, Fresno/CA (US)

㉔ Patent erteilt: 31.07.1980

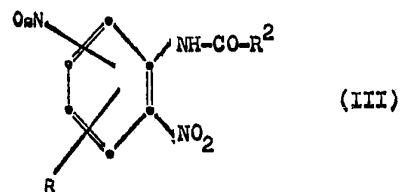
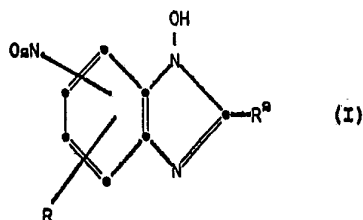
④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.07.1980

⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Parasitizides Mittel zur Bekämpfung von Ektoparasiten, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung.**

⑤⑦ Parasitizide Mittel zur Bekämpfung von Ektoparasiten enthalten als aktive Komponente mindestens eine Verbindung der folgenden Formel I,

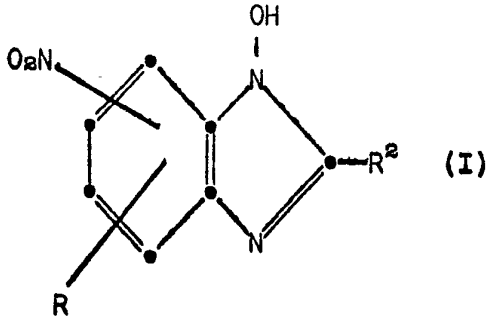
Die aktive Komponente der Formel I wird durch reduktiven Ringschluss eines Säureamids der Formel III hergestellt.



wobei in dieser Formel die Substituenten die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen. Diese Mittel werden an Wirtstiere, die von Ektoparasiten befallen sind, oral oder durch Injektion oder auch mit Hilfe eines Implantates verabreicht. Die aktive Komponente der erfindungsgemässen parasitiziden Mittel besitzt eine starke insektizide, akarizide und nematizide Wirksamkeit und ist daher zur Bekämpfung beliebiger Ektoparasiten der Klasse Insekten, Milben und Würmer geeignet.

PATENTANSPRÜCHE

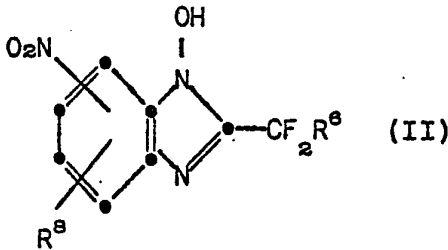
1. Parasitizides Mittel zur Bekämpfung von Ektoparasiten, das an das befallene Wirtstier oral, durch Injektion oder in Form eines Inplantates verabreicht wird, dadurch gekennzeichnet, dass es als mindestens eine aktive Komponente eine Verbindung der Formel I



in welcher

R ein Chloratom, eine Trifluormethylgruppe, eine Difluormethylgruppe oder eine Chlordifluormethylgruppe ist und R² eine Chlordifluormethylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine 1,1,2,2-Tetrafluoräthylgruppe, eine Pentafluoräthylgruppe, eine Heptafluorpropylgruppe oder eine Heptafluorisopropylgruppe bedeutet, enthält.

2. Parasitizides Mittel nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als aktive Komponente eine Verbindung der folgenden Formel II



enthält, in welcher

R⁶ ein Chloratom, ein Fluoratom, eine Difluormethylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe ist und R⁸ ein Chloratom oder die Trifluormethylgruppe bedeutet.

3. Parasitizides Mittel nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es als aktive Komponente das 1-Hydroxy-4-nitro-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthyl)-6-trifluormethylbenzimidazol enthält.

4. Parasitizides Mittel nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als aktive Komponente eine der folgenden Substanzen enthält:

5-Chlor-1-hydroxy-7-nitro-2-trifluormethylbenzimidazol,
2-Chlordifluormethyl-1-hydroxy-4-nitro-6-trifluormethylbenzimidazol,

6-Chlor-1-hydroxy-4-nitro-(1,1,2,2-tetrafluoräthyl)-benzimidazol,

7-Difluormethyl-1-hydroxy-5-nitro-2-pentafluoräthylbenzimidazol,

6-Chlordifluormethyl-2-heptafluorpropyl-1-hydroxy-4-nitrobenzimidazol oder

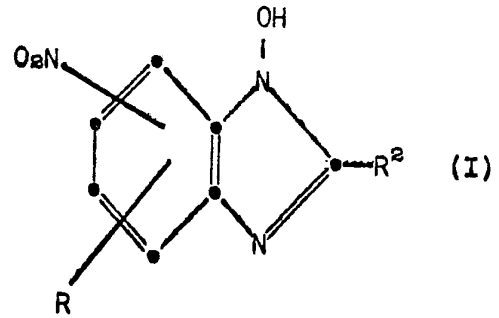
2-Heptafluorisopropyl-1-hydroxy-6-nitro-5-trifluormethylbenzimidazol.

5. Parasitizides Mittel nach einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es als weitere Komponente ein Verdünnungsmittel enthält.

6. Parasitizides Mittel nach Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es ein anderes Verdünnungsmittel als Wasser oder organische Lösungsmittel enthält.

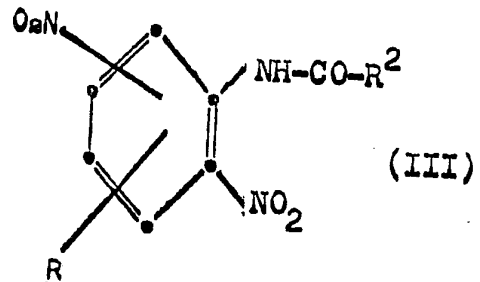
7. Verfahren zur Herstellung des parasitiziden Mittels gemäss Patentanspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die aktive Komponente der Formel I

2



in welcher

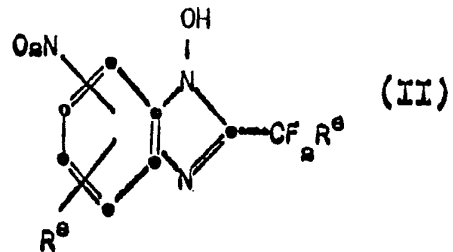
R und R² die gleiche Bedeutung wie in Patentanspruch 1 besitzen, bzw. Salze der Verbindungen der Formel I herstellt, indem man ein Säureamid der Formel III



in welchem

R und R² die gleiche Bedeutung wie in Formel I besitzen, einem reduktiven Ringschluss unterwirft und die erhaltene Verbindung der Formel I in freier Form oder in Form von ihren Salzen mit dem Verdünnungsmittel vermischt.

8. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Wirkstoffkomponente der Formel II



in welcher

R⁶ ein Chloratom, ein Fluoratom oder eine Difluormethylgruppe oder Trifluormethylgruppe bedeutet und R⁸ ein Chloratom oder eine Trifluormethylgruppe ist, herstellt.

9. Verfahren nach Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man das 1-Hydroxy-4-nitro-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthyl)-6-trifluormethylbenzimidazol herstellt.

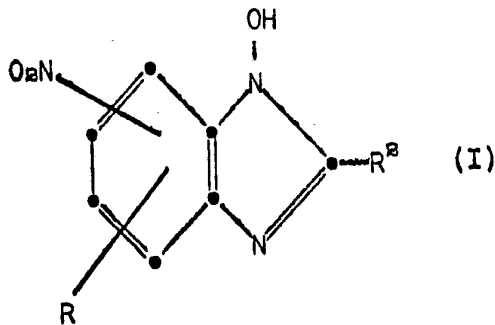
10. Verwendung des parasitiziden Mittels gemäss Patentanspruch 1, zur Bekämpfung von Ektoparasiten bei Nutztieren, dadurch gekennzeichnet, dass man an das Nutztier das Mittel in einer solchen Menge verabreicht, dass das Nutztier 1 mg pro kg Körpergewicht pro Tag bis 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag der aktiven Komponente erhält.

60

Die vorliegende Erfindung betrifft ein parasitizides Mittel zur Bekämpfung von Ektoparasiten, das an das befallene Wirtstier oral, durch Injektion oder in Form eines Inplantates verabreicht wird.

Das parasitizide Mittel dient dazu, Ektoparasiten, welche Insekten, Milben oder Zecken sind, die Blut saugen oder das Hautgewebe des Wirtstieres fressen, zu bekämpfen.

Das erfindungsgemässe parasitizide Mittel zur Bekämpfung von Ectoparasiten, das an das befallene Wirtstier oral, durch Injektion oder in Form eines Inplantates verabreicht wird, ist dadurch gekennzeichnet, dass es als mindestens eine aktive Komponente der Verbindung der Formel I

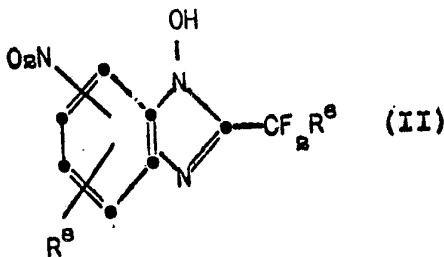


in welcher

R ein Chloratom, eine Trifluormethylgruppe, eine Difluormethylgruppe oder eine Chlordifluormethylgruppe ist und

R² eine Chlordifluormethylgruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine 1,1,2,2-Tetrafluoräthylgruppe, eine Pentafluoräthylgruppe, eine Heptafluorpropylgruppe oder eine Heptafluorisopropylgruppe bedeutet, enthält.

Speziell bevorzugte aktive Komponenten der Formel I sind dabei diejenigen, welche die folgende Formel II



aufweisen, in welcher

R⁶ ein Chloratom, ein Fluoratom, eine Difluormethylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe ist und R⁸ ein Chloratom oder die Trifluormethylgruppe bedeutet.

Ein spezielles Beispiel für eine derartige Verbindung der Formel II ist dabei das 1-Hydroxy-4-nitro-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthyl)-6-trifluormethylbenzimidazol.

Als weitere Beispiele für in den erfindungsgemässen parasitiziden Mitteln einsetzbare Wirkstoffkomponenten der Formel I seien die folgenden Verbindungen genannt:

5-Chlor-1-hydroxy-7-nitro-2-trifluormethylbenzimidazol,
2-Chlordifluormethyl-1-hydroxy-4-nitro-6-trifluormethylbenzimidazol,

6-Chlor-1-hydroxy-4-nitro-(1,1,2,2-tetrafluoräthyl)-benzimidazol,

7-Difluormethyl-1-hydroxy-5-nitro-2-pentafluoräthylbenzimidazol,

6-Chlordifluormethyl-2-heptafluorpropyl-1-hydroxy-4-nitrobenzimidazol oder

2-Heptafluorisopropyl-1-hydroxy-6-nitro-5-trifluormethylbenzimidazol.

Die Bekämpfung von tierischen Parasiten ist eines der ältesten und wichtigsten Probleme der industriellen Viehzucht. Viele Arten von Parasiten befallen beinahe alle Tierarten. Die meisten Tiere werden von freifliegenden Parasiten, wie z. B. Fliegen, von kriechenden Ectoparasiten, wie z. B. Läusen, Milben oder Maden, von in die Haut eindringenden Parasiten, wie z. B. Larven der Pferdebremse oder Maden, befallen. Dementsprechend ist die Bekämpfung von Parasiten selbst bei einer einzigen Art von Wirtstieren ein komplexes und vielschichtiges Problem.

Die Insekten- und Milbenparasiten, welche lebende Gewebe eines Wirtstieres fressen, sind insbesondere schädlich. Diese Gruppe schliesst Parasiten aller Nutztiere ein, wie z. B. Wiederkäuer, Säugetiere mit einem Magen und Geflügel als auch weitere Haustiere, wie z. B. Hunde.

Bei der systemischen Bekämpfung einiger Parasitenarten sind einige Fortschritte gemacht worden. Die systemische Bekämpfung von Tierparasiten wird dadurch erreicht, dass man ein parasitenbekämpfendes Mittel in die Blutbahn oder in Gewebeteile des Wirtstieres einbringt. Parasiten, welche das Parasitenbekämpfungsmittel enthaltende Körpermaterial fressen oder mit diesem in Kontakt kommen, werden getötet, und zwar entweder aufgrund der Nahrungsaufnahme oder bereits durch Kontakt. Einige Phosphat-, Phosphoramidat- und Phosphorothioat-Insektizide und Akarizide (Milbenbekämpfungsmittel) haben sich als ausreichend nichttoxisch herausgestellt, da sie bei Tieren systemisch angewandt werden können. In letzter Zeit waren die Arbeiten auf dem Gebiet der Chemie der Benzimidazole insbesondere aktiv. Eine Vielzahl von Patentschriften und Publikationen ist erschienen, in welchen eine Vielzahl von substituierten Benzimidazolen beschrieben werden und von denen einige insektizide und akarizide Aktivität zeigen.

Beispiele für derartige Patentschriften sind die belgische Patentschrift 766 870; die Veröffentlichung von Newbold et al., die USA-Patentschrift 3 542 923, die britische Patentschrift 1 122 988, die britischen Patentschriften 1 087 561 und 1 144 620, die französische Patentschrift 1 430 139, die britische Patentschrift 1 113 999, die südafrikanische Patentschrift 69 02813, die USA-Patentschrift 3 448 115 von Holan et al. sowie die USA-Patentschrift 3 749 734 von Hannah et al.

Die erfindungsgemässen parasitiziden Mittel, welche zur Bekämpfung von Ectoparasiten an das befallene Wirtstier oral, durch Injektion oder in Form eines Inplantates verabreicht werden, ermöglichen es bei den befallenen Wirtstieren, Insekten, Milben und Zecken zu töten, wobei die Wirkstoffe der Formel I bzw. die bevorzugten Verbindungen der Formel II über den Blutstrom des Tieres an die Stelle gebracht werden, wo die Ectoparasiten schmarotzen und dort gegenüber den Parasiten ihre toxische Wirkung ausüben.

Der speziell bevorzugte, in den erfindungsgemässen parasitiziden Mitteln eingesetzte Wirkstoff der Formel I ist dabei das 1-Hydroxy-4-nitro-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthyl)-6-trifluormethylbenzimidazol.

In der organischen Chemie sind nun die synthetischen Verfahrenswesen, die zur Herstellung der Benzimidazole der allgemeinen Formel I dienen, gut bekannt. Jedoch werden einige Erklärungen des synthetischen Verfahrensweges und einige spezielle Beispiele in der Folge angegeben, um die Herstellungsweise dieser Verbindungen allgemein verständlich zu machen.

Die 1-Hydroxybenzimidazole werden durch reduktive Ringschliessung eines geeignet substituierten Acetanilides hergestellt, welches aus einem o-Nitroanilin erhalten wird.

Das unmittelbar folgende Beispiel zeigt die Synthese einiger typischer und beispielhafter Verbindungen. Der organische Chemiker kann aufgrund der vorangegangenen allgemeinen Informationen, unter Zuhilfenahme des nach dem Stand der Technik bekannten Wissens nach dem folgenden Beispiel alle Benzimidazole herstellen, die bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens nützlich sind.

Beispiel 1

Eine Lösung von 25,1 g 2,6-Dinitro-4-trifluormethylanilin in 100 ml Pyridin werden mit Trifluoracetylchlorid behandelt, welches aus 10 ml Trifluoressigsäure hergestellt worden ist. Zu der so erhaltenen Mischung wird Äthanol zugegeben, bis die Mischung homogen ist, und dann wird die Reaktionsmischung

im Vakuum eingedampft. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet, in Aceton gelöst und filtriert. Zum Filtrat wird Chloroform zugesetzt, bis das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt und anschliessend getrocknet, wodurch man das gereinigte Zwischenprodukt, nämlich 2',6'-Dinitro-4'-trifluormethyl-2,2,2-trifluoracetanilid, erhält.

Eine Menge von 1,75 g des obigen Zwischenproduktes wurde in 100 ml Essigester gelöst. 100 mg des Katalysators aus 5% Palladium auf Kohle wurde zugegeben, und die Mischung wurde bei einem Anfangsdruck von 0,91 Atmosphären bei Zimmertemperatur hydriert, bis 0,01 Mol Wasserstoff aufgenommen waren. Die Reaktionsmischung wurde sodann filtriert und zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wurde in etwa 300 ml Äther aufgenommen, sodann wurde mit 5%iger Sodalösung extrahiert, die anschliessend angesäuert wurde. Das erwünschte 1-Hydroxy-4-nitro-2,6-bis-(trifluormethyl)-benzimidazol fiel als Niederschlag an und wurde durch Filtration abgetrennt. Das Produkt wurde in Äther aufgenommen und über Magnesiumsulphat getrocknet, und sodann wurde der Äther abgedampft. Das Produkt wurde aus Chloroform umkristallisiert, und man erhielt 900 mg 1-Hydroxy-4-nitro-2,6-bis-(trifluormethyl)-benzimidazol mit einem Schmelzpunkt von 222 bis 224° C.

Das erfindungsgemässe Mittel zur Bekämpfung von Ectoparasiten ermöglicht eine systemische Bekämpfung. Die oben beschriebenen Benzimidazolverbindungen haben die Fähigkeit, in das lebende Gewebe der Wirtstiere einzudringen, an welche die Verbindungen verabreicht wurden. Insekten- und milbenartige Parasiten, die das Blut und das lebende Hautgewebe des Wirtstieres fressen, nehmen bei ihrer Ernährung die Verbindungen der Formel I, die das Gewebe durchdrungen haben, auf, und die Parasiten werden dadurch getötet. Es ist wahrscheinlich, dass das Blut der Träger für die wirksamen Verbindungen ist und die dadurch im gesamten Wirtstier verteilt werden, jedoch auch Ectoparasiten, die nicht Blut saugen, werden durch derartige Bekämpfungsverfahren abgetötet, und man sieht daher, dass die beschriebenen Verbindungen nicht nur im Blut vorhanden sind, sondern auch in das Gewebe eindringen.

Einige Parasiten, wie z. B. die meisten Zeckenarten, ernähren sich vom lebenden Gewebe des Wirtstieres während des Grossteils ihrer Lebensdauer. Andere Parasiten, wie z. B. die Schraubenwürmer, ernähren sich vom Wirtstier nur während ihres Larvenstadiums. Eine dritte Parasitengruppe, wie z. B. die blutsaugenden Fliegen, ernähren sich vom Wirtstier nur während ihres Erwachsenenstadiums (Imago). Die Verabreichung der erfindungsgemässen Mittel, welche die Benzimidazole der Formel I enthalten, bewirkt, dass die Parasiten, welche sich vom lebenden Gewebe des Tieres ernähren, getötet werden, unabhängig vom Lebensstadium, in dem sich der sich so ernährende Parasit befindet.

Alle Arten von Ectoparasiten, wie Insektenparasiten und Milbenparasiten, die sich von den lebenden Geweben der Tiere ernähren, werden durch Verwendung der erfindungsgemässen Mittel abgetötet. Diejenigen Parasiten, die das Blut des Wirtstieres saugen, diejenigen, welche sich in das Hautgewebe der Wirtstiere einbohren und es verzehren, und diejenigen, die sich an Schleimhäuten festsetzen und sich von diesen ernähren, werden alle in gleich wirksamer Weise getötet. Zur weiteren Erläuterung wird eine Anzahl spezieller Parasiten unterschiedlicher Wirtstiere, die unter Anwendung der erfindungsgemässen Mittel bekämpft werden können, in der Folge angegeben. Bei jedem Parasiten sind das Lebensstadium, in welchem der Parasit als solcher wirkt, sowie die befallenen Teile des Wirtstieres angegeben.

4

Parasiten der Pferde:

Pferdefliege (horsefly), Imago, blutsaugend,
Stallfliege (stable fly), Imago, blutsaugend,
Schwarze Fliege (black fly), Imago, blutsaugend,
Pferdelaus (horse sucking louse), unreifes und erwachsenes Stadium, blutsaugend,
Räude-Milbe (mange mite), Nymphenstadium und Imago, sich in die Haut einbohrend,
Schorfmilbe (scab mite), Imago, hautfressend,
gemeine Pferdebremse (common horse bot fly),
Kinnfliege (chin fly),
Nasembremse (nose bot fly).

Parasiten der Rinder:

Hornfliege (horn fly), Imago, blutsaugend,
beissende Rinderlaus (cattle biting louse), Imago, hautfressend,
blutsaugende Rinderlaus (cattle bloodsucking louse),
Nymphenstadium, Imago, blutsaugend,
Tsetsefliege, Imago, blutsaugend,
Stallfliege (stable fly), Imago, blutsaugend,
Pferdefliege (horse fly) Imago, blutsaugend,
Rinderhaarbalgmilbe (cattle follicle mite), Imago, sich in die Haut einbohrend,
Rinderzecke (cattle tick), Larvenstadium, Nymphenstadium und Erwachsenenstadium, blutsaugend,
Ohrenzecke (ear tick), Nymphenstadium, blutsaugend,
Gulf-Coast-Zecke, Imago, blutsaugend,
Rocky-Mountain-Fleckfieber-Zecke (Rocky Mountain spotted-fever tick), Erwachsenenstadium, blutsaugend,
Einstern-Zecke (lone-star tick), Imago, blutsaugend,
die Fliegenart «Heel Fly»,
die Fliegenart «Bomb Fly»,
die Fliegenart «Blowfly», Larve, Befall von Wunden,
Mörderkäfer (assassin bug), Imago, blutsaugend.

Parasiten der Schweine:

Schweinelaus (hog louse), Nymphenstadium und Erwachsenenstadium, blutsaugend,
Sandfloh (chigoe flea), Imago, blutsaugend.

Parasiten der Schafe und Ziegen:

Blutsaugende Körperlaus (bloodsucking body louse), Imago, blutsaugend,
Blutsaugende Fusslaus (bloodsucking foot louse), Imago, blutsaugend,
der Parasit «Sheep Ked», Imago, blutsaugend,
Krätzmilbe der Schafe (sheep scab mite), Nymphen- und Erwachsenenstadium, hautfressend,
die Fliegenart «Greenbottle Fly», Larve, Wundbefall,
die Fliegenart «Black Blowfly», Larve, Wundbefall,
Bohrwurm (secondary screwworm), Larve, Wundbefall.

Parasiten des Geflügels:

Bettwanze (bed bug), Nymphenstadium und Erwachsenenstadium, blutsaugend,
südlicher Kückenfloh (southern chicken flea), Erwachsenenstadium, blutsaugend,
Haushühner-Zecke (fowl tick), Nymphen- und Erwachsenenstadium, blutsaugend,
Kückenmilbe (chicken mite), Nymphen- und Erwachsenenstadium, blutsaugend,
Schuppenbein-Milbe (scaly-leg mite), Erwachsenenstadium, in die Haut eindringend,
die Milbe «Depluming Mite», Erwachsenenstadium, in die Haut eindringend.

Parasiten der Hunde:

Pferdefliege (horse fly), Erwachsenenstadium, blutsaugend, Stallfliege (stable fly), Erwachsenenstadium, blutsaugend, Räude-Milbe (mange mite), Nymphen- und Erwachsenenstadium, in die Haut eindringend,

Hundehaarbalg-Milbe (dog follicle mite), Imago, in den Haarbalg eindringend,

Floh, Imago, blutsaugend.

Es ist durchaus einzusehen, dass die oben erwähnten Ectoparasiten nicht nur das in der obigen Aufstellung angegebene Wirtstier befallen, sondern auch andere. Die meisten Ectoparasiten können verschiedene Wirtstiere befallen, wenn sie auch ein bevorzugtes Wirtstier besitzen. Beispielsweise befällt die Krätzmilbe (mange mite) u. a. Pferde, Schweine, Maultiere, Menschen, Hunde, Katzen, Füchse, Kaninchen, Hasen, Schafe und Rinder, Pferdefliegen (horse-fly) befallen gleicherweise Pferde, Maultiere, Rinder, Schweine, Hunde und die meisten anderen Tiere. Die erfindungsgemässen Mittel zur Bekämpfung der Ectoparasiten töten die Ectoparasiten, beispielsweise diejenigen der oben beschriebenen Arten, die in den oben beschriebenen Tieren wachsen, aber auch in anderen Wirtstieren. Beispielsweise sind die erfindungsgemässen Mittel bei Katzen, Kamelen und Zoo-Tieren anwendbar.

Die Wirtstiere, die vorzugsweise mit den erfindungsgemässen Mitteln behandelt werden, sind Hunde, Rinder, Schafe oder Pferde. Die erfindungsgemässen Mittel werden vorzugsweise zur Bekämpfung von Zecken oder Flöhen, Fliegen oder Milben angewendet.

Die Zeitspanne, die Art und die jeweiligen Dosierungsmengen, mit welchen die Verbindungen der allgemeinen Formel I in wirksamer Weise verabreicht werden, können in einem weiten Bereich variiert werden. In der Folge wird die genaue Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens näher erläutert.

Die Verbindungen werden in Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht an die Tiere verabreicht. Die beste Verabreichungsmenge zur Abtötung eines gegebenen Ectoparasiten, der eine bestimmte Wirtstierart befallen hat, muss individuell bestimmt werden, jedoch wird sich herausstellen, dass in den meisten Fällen die optimale Dosierungsmenge im bevorzugten Bereich von etwa 2,5 bis etwa 50 mg/kg Körpergewicht liegt. Die optimale Menge im gegebenen Fall hängt von derartigen Faktoren ab, wie beispielsweise dem Gesundheitszustand des zu behandelnden Tieres, der Stärke des Befalles bzw. der Empfindlichkeit des in erster Linie zu bekämpfenden Ectoparasiten sowie von den Kosten, die bei dem fraglichen Tier in Kauf genommen werden können, und vom Ausmass der Bekämpfung, die erwünscht ist. Geringere Dosierungen sind im allgemeinen für das Wirtstier sicherer, weniger kostenintensiv und können leicht verabreicht werden, aber aufgrund dieser geringeren Dosierungen tritt oft nur eine unzureichende Bekämpfung des Parasiten auf, so dass ein Wiederbefall eintreten kann. Andererseits bringen hohe Dosierungsmengen eine vollständigere Bekämpfung des Parasiten, die jedoch mit höheren Kosten verbunden ist, und es kann diese Behandlung auch zu einer wesentlichen Belastung des behandelten Tieres führen.

Die erfindungsgemässen Mittel sind wirksam, wenn sie irgendwann während eines Jahres irgendeinem Tier irgendeines Alters verabreicht werden. Es ist möglich, die in Frage stehenden Wirkstoffe den Tieren kontinuierlich zu verabreichen, wie z. B. durch konstante Fütterung mit einem Futtermittel, das eine derartige Verbindung enthält, und so wird sichergestellt, dass alle Ectoparasiten, die mit dem behandelten Tier in Kontakt kommen, getötet werden. Eine derartige Behandlung ist jedoch in keinem Falle wirtschaftlich, und üblicherweise wird es sich herausstellen, dass es am günstigsten ist, die in Frage stehenden Mittel zu denjenigen Zeiten zu verabreichen, da die

Parasitenbekämpfung am wirksamsten ist, verglichen mit den aufgewendeten Kosten. Bestimmte Ectoparasiten, wie z. B. die Rinder befallenden Fliegenarten «Heel Fly» und «Bomb Fly», weisen eine bestimmte Jahreszeit auf, während der sie Tiere befallen. Wenn derartige Ectoparasiten in erster Linie wichtig sind, kann das Verfahren in der Weise ausgeführt werden, dass man nur während der befallsgefährdeten Jahreszeit die Bekämpfung ausführt und so eine ganzjährige Bekämpfung des Parasiten erreicht. Andere Parasiten, wie z. B. Zecken, befallen und beißen Tiere im wesentlichen das ganze Jahr. Die Bekämpfung derartigen Parasiten kann jedoch innerhalb einer relativ kurzen Behandlungsperiode erreicht werden, z. B. wenn man die Verbindung an alle Tiere eines landwirtschaftlichen Betriebes oder in einem gewissen Bereich während einer kurzen Zeitspanne, wie z. B. einigen Wochen, verabreicht. Dementsprechend werden alle Parasiten einer Generation getötet, und es kann erwartet werden, dass die Tiere während einer gewissen längeren Zeitspanne von Parasitenbefall freibleiben, bis wieder ein erneuter Befall auftritt, der z. B. durch eingeschleppte Parasiten bedingt wird, wie dies durch Import von Tieren oder ähnlichem geschieht.

Die erfindungsgemässen Mittel können nach üblichen oralen und percutanen Verabreichungswegen angewandt werden. Es sei darauf hingewiesen, dass viele Verbindungen der Formel I sich beim Durchgang durch den Wiederkäuermagen von Wiederkäuern chemisch verändern. Orale Verabreichung an Tiere der Wiederkäuergruppe ist deshalb nur dann gegeben, wenn die Verbindungen gegenüber den Einflüssen des Wiederkäuermagens durch spezielle Formulierung geschützt sind. Derartige Formulierungen werden später näher erläutert.

Die Formulierung und Verabreichung biologisch effektiver Verbindungen an Tiere ist sehr gut bekannt, und es handelt sich dabei um ein altes und heute weit entwickeltes Wissensgebiet. In der Folge sind einige Erklärungen der verschiedenen Formulierungsformen angegeben, in denen die Verabreichung der erfindungsgemässen Mittel erfolgen kann, um nicht nur dem geübten Fachmann die leichte Durchführung zur Bekämpfung von Ectoparasiten unter Verwendung der erfindungsgemässen Mittel zu ermöglichen.

Die percutane Verabreichung von Benzimidazol-Verbindungen der Formel I wird in üblicher Weise ausgeführt, wie dies in der Veterinärmedizin üblich ist. Wenn ein wasserunlösliches Benzimidazol erwünscht ist, so ist es praktisch, die Verbindung in einem physiologisch annehmbaren Lösungsmittel, wie z. B. in Polyäthylenglykolen, zu lösen. Es ist ebenso praktisch durchführbar, eine injizierbare Suspension zu formulieren, die das Benzimidazol als feines Pulver enthält, welches in einer Formulierung unter Anwendung physiologisch annehmbarer Medien, die das Mittel nicht lösen, suspendiert ist, und wobei oberflächenaktive Mittel und Dispersionsmittel zugesetzt werden.

Das Medium, das keine Lösungseigenschaften gegenüber dem Benzimidazol aufweist, kann beispielsweise Pflanzenöl, wie z. B. Erdnussöl, Maisöl oder Sesamöl, sein sowie ein Glykol, wie z. B. Polyäthylenglykol, wobei die Wahl des jeweiligen Mediums vom angewandten Benzimidazol abhängt.

Die erfindungsgemässen Mittel enthalten die Wirkstoffe der Formel I vorzugsweise in Mischungen mit Verabreichungshilfsmitteln, die im allgemeinen eine andere Substanz sind als Wasser oder ein übliches organisches Lösungsmittel. Geeignete physiologisch annehmbare Trägermaterialien und/oder Hilfsmittel sind nötig, um das Benzimidazol der Formel I suspendiert zu halten. Diese Hilfsmittel können Emulgatoren, wie z. B. Salze, sein, wie z. B. Dodecylbenzolsulfat und Toluolsulfonat, Äthylendioxydaddukte von Alkylphenolen und Oleat sowie Laureat-Ester, sowie Dispersionsmittel, wie z. B. Salze von Naphthalinsulfonaten, Ligninsulfonat und Fettalkoholsulfaten. Verdickungsmittel, wie z. B. Carboxymethylcellulose, Po-

lynylpyrrolidon, Gelatine und die Alginat werden ebenso als Hilfsmittel zur Herstellung injizierbarer Suspensionen angewandt. Viele Klassen von oberflächenaktiven Mitteln neben denjenigen, die bereits oben diskutiert worden sind, dienen dazu, Benzimidazole in Suspension zu halten. Beispiele dafür sind Lecithin und die Polyoxyäthylensorbitester, die ebenso als oberflächenaktive Mittel anwendbar sind.

Die percutane Verabreichung wird üblicherweise durch subcutane, intramuskuläre und gegebenenfalls auch intravenöse Injektion der injizierbaren Formulierung erreicht. Konventionelle Injektionsvorrichtungen mit Stechkanülen als auch nadellose Luftdruckspritzkanonen sind ebenso anwendbar.

Es ist möglich, die Eindringungsgeschwindigkeit der Benzimidazolverbindungen der Formel I in das lebende Gewebe des Tieres zu verzögern oder während längerer Zeit aufrechtzuerhalten, indem man geeignete Formulierungen wählt. Es kann beispielsweise ein sehr unlösliches Benzimidazol angewandt werden. In diesem Falle bewirkt die geringe Löslichkeit der Verbindung eine lang andauernde Wirkung, weil die Körperflüssigkeiten des Tieres nur kleine Mengen der Verbindung innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes lösen können.

Eine verlängerte Wirksamkeit des Benzimidazols kann auch erhalten werden, indem man die Verbindung der Formel I in einem Trägermaterial bzw. in einer Schutzhülle einschliesst, die die Auflösung physikalisch verhindert. Die so formulierten Matrixen werden in den Körper injiziert und verbleiben als Depot am Injektionsort, von wo die Substanz langsam abgelöst wird. Matrixformulierungen sind nach dem Stand der Technik bereits gut bekannt, und bei derartigen Formulierungen wendet man wachsartige halb feste Stoffe an, wie z. B. Pflanzenwachs und Polyäthylenglykole mit hohem Molekulargewicht.

Eine noch mehr verbesserte Langzeitwirkung wird erhalten, indem man in das Tier ein Implantat einführt, das eine derartige Verbindung der Formel I enthält. Derartige Implantate sind in der Veterinärmedizin bereits gut bekannt, und üblicherweise werden sie aus silikonhaltigem Gummi hergestellt. Die Benzimidazolverbindung wird in einem festen Gummi-Implantat dispergiert oder ist im Innern eines hohlen Implantates enthalten. Es muss darauf geachtet werden, dass eine Benzimidazolverbindung gewählt wird, die in Gummi, aus welchem das Implantat hergestellt wird, löslich ist, denn die in Frage stehende Verbindung wird in der Weise dispergiert, dass man sie zuerst in Gummi auflöst und sodann den Gummi mit den Körperflüssigkeiten des behandelten Tieres in Kontakt bringt.

Die Abgabegeschwindigkeit, mit der die Verbindung aus dem Implantat freigesetzt wird, und dementsprechend auch die Wirkungsdauer, während welcher das Implantat wirksam bleibt, wird mit guter Genauigkeit eingestellt, indem man eine zweckmässige Konzentration der Verbindung im Implantat wählt, und zwar auf der äusseren Oberfläche des Implantates, sowie eine geeignete Formulierung des Polymeren wählt, aus welchem das Implantat hergestellt wird.

Die Verabreichung von Benzimidazolverbindungen mit Hilfe eines Implantates ist eine insbesondere bevorzugte Ausführungsform des vorliegenden erfindungsgemässen Verfahrens. Eine derartige Verabreichung ist äusserst wirtschaftlich und wirksam, weil ein geeignet entworfenes Implantat eine konstante Konzentration der Verbindung im Gewebe des Wirtstieres aufrechterhält. Derartige Implantate können derart ausgelegt werden, dass die Verbindung der Formel I während mehreren Monaten zur Verfügung steht, und diese Implantate lassen sich leicht in den Tierkörper einbringen. Nach dieser Verfahrensweise ist keine weitere Behandlung des Tieres oder eine Beachtung der Benzimidazoldosierung notwendig, nachdem man das Implantat eingebracht hat.

Die orale Verabreichung eines Benzimidazols der Formel I kann dadurch erreicht werden, indem man die Verbindung in das Tierfutter oder Trinkwasser beimischt oder indem man orale Dosierungsformen, z. B. umhüllte Flüssigkeiten, Tabletten oder Kapseln, verabreicht.

Wenn ein erfindungsgemässes Mittel einem Wiederkäuer oral verabreicht werden soll, ist es notwendig, die Verbindung der Formel I vor den negativen Einflüssen des Wiederkäuermagens zu schützen. In der Tierheilkunde sind wirksame Verfahrensweisen bekannt, um Verbindungen zu beschichten und einzukapseln, um sie so vor der Einwirkung des Wiederkäuermagens zu schützen. Beispielsweise sind Beschichtungsmaterialien und Methoden für deren Anwendung von Grant et al. in der USA-Patentschrift 3 697 640 beschrieben worden. Es wird dort eine Verfahrensweise zum Schutz von Substanzen gegenüber der Einwirkung von Cellulose-propionat-3-morpholinbutyrat beschrieben. Ein derartiger Film kann angewandt werden, um Benzimidazole der allgemeinen Formel I zu schützen. Üblicherweise werden Tabletten oder Kapseln, die ein Benzimidazol enthalten, mit dem Film in einer Beschichtungsvorrichtung oder in einer Fliessbett-Sprühapparatur überzogen. Pellets des Parasitenbekämpfungsmittels können hergestellt werden, mit dem Film beschichtet und in Kapseln eingebracht werden. Alternativerweise kann eine feste Mischung des Benzimidazols und des filmbildenden Mittels hergestellt werden und sodann in kleine Teilchen vermahlen werden, wobei jedes Teilchen Benzimidazol in einer Matrix des filmbildenden Mittels enthält. Diese Teilchen können in Kapseln eingefüllt werden, um sie für die orale Verabreichung geeignet zu machen, oder es wird eine oral verabreichbare Suspension hergestellt.

Die Formulierung von veterinär-medicinischen Mitteln in Tierfutter ist eine besonders gut bekannte Technik. Es ist üblich, die Verbindung zuerst in einer Vormischung zu formulieren, in welcher Benzimidazol in einer Flüssigkeit oder in einem feinverteilten Feststoffträger dispergiert wird. Die Vormischung kann in geeigneter Weise von etwa 2,2 bis 880 g der Verbindung pro Kilogramm enthalten, wobei die Wahl der entsprechenden Menge von der erwünschten Konzentration im Futtermittel abhängt. Wie dem Fachmann bekannt ist, werden viele Benzimidazole durch die Bestandteile des Tierfutters hydrolysiert oder zerstört. Derartige Verbindungen werden routinemässig in Schutzmatrizen formuliert, wie z. B. Gelatine, bevor sie der Vormischung zugesetzt werden. Die Vormischung wird sodann zu einem Futtermittel formuliert, indem man sie im Futtermittel mittels eines üblichen Mischers verteilt. Die genaue Menge an Benzimidazol und dementsprechend an Vormischung, die dem Futtermittel zugesetzt werden muss, ist leicht zu berechnen, indem man das Gewicht des Tieres berücksichtigt, die ungefähre Menge, die jedes Tier pro Tag frisst, sowie die Konzentration des Benzimidazols in der Vormischung.

Die erfindungsgemässen Mittel können leicht in Tabletten und Kapseln formuliert werden, indem man übliche Verfahrensweisen anwendet, zu denen hier nichts weiteres gesagt sei. Die Formulierung flüssiger Benzimidazol enthaltender Mittel erfolgt beispielsweise so, dass die in Frage stehende Substanz in einer wässrigen flüssigen Mischung gelöst oder dispergiert wird.

Das folgende Beispiel zeigt typische Resultate eines biologischen Tests.

Beispiel 2

Die Larven der Fliegenart «Black Blowfly» wurden als Testorganismen in einem biologischen Testsystem angewandt. Die Tests wurden ausgeführt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel I in Form einer einzelnen subcutanen Injektion einem Kalb verabreichte. Es wurden sodann Blutproben vom Kalb an aufeinanderfolgenden Tagen nach der Ver-

abreichung der Verbindung genommen, und die Larven der Fliegenart «Black Blowfly» wurden mit dem abgezapften Vollblut gefüttert. Der Endpunkt des Tests wurde als der letzte Tag, an welchem 90% oder mehr der Larven der Fliegenart «Black Blowfly» getötet wurden, notiert.

Wässrige Suspensionen von 1-Hydroxy-4-nitro-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthyl)-6-trifluormethylbenzimidazol wurden in Mengen von 5, 10 und 15 mg/kg verabreicht. Bei einer Dosierung von 15 mg/kg wurden 90% oder mehr der Larven während vier aufeinanderfolgenden Tagen getötet, und die Verabreichung von 10 mg/kg ergab eine Abtötung der Larven während 3 Tagen. Eine Verabreichungsmenge von 5 mg/kg Körpergewicht war nicht wirksam.

Bei den Tests des vorliegenden Beispiels wurden die Parasiten dem behandelten Tierblut indirekt ausgesetzt, anstelle dessen, dass man die Parasiten ein Tier befallen liess. Die experimentellen Werte, die so erhalten werden, sind jedoch sicherlich genau so signifikant, wie wenn die Parasiten das Blut direkt vom Tier gesaugt hätten. Der Wert des erfindungsgemässen Verfahrens zum Schutz von Tieren vor den sehr gefährlichen Parasiten, nämlich den Fliegen der Art «Black Blowfly», wird durch die ausgeführten Tests klar vorgezeigt, da eine mehrtägige Bekämpfung der Parasiten mittels einer einzigen Verabreichung der Verbindung der allgemeinen Formel I erreicht wird.

Beispiel 3

Herstellung von 1-Hydroxy-4-nitro-6-trifluormethyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthyl)-benzimidazol

10,47 g an N-(2,6-Dinitro-4-trifluormethylphenyl)-2,2,3,3-tetrafluorpropionsäureamid wurden in 100 ml Äthanol und 2,8 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure aufgelöst. Dann setzte man 1 g an Palladium-auf-Kohle zu (5% Palladium-auf-Kohle) und hydrierte die Mischung, bis eine Wasserstoffaufnahme von 28,1 g erfolgt war.

In einem Vergleichsversuch wurden die 10,47 g des als Ausgangsmaterial verwendeten Propionsäureamids unter den gleichen Bedingungen hydriert, wobei jedoch nur so lange Wasserstoff zugeführt wurde, bis der theoretische Verbrauch von 23,6 kg erreicht war. In diesem Fall zeigte jedoch ein unter Verwendung von Äther als Laufmittel durchgeführtes Dünnschichtchromatogramm eine hohe Menge an zurückgebliebenem Ausgangsmaterial und eine geringere Menge an einem dunklen Fleck, der gerade vor dem dunklen Streifen lief. Aus diesem Grund wurde die Hydrierung weiter fortgeführt, bis weitere 4,54 kg an Wasserstoff aufgenommen worden waren. Nach dieser zusätzlichen Hydrierung zeigte das Dünnschichtchromatogramm, dass das Ausgangsmaterial verschwunden war und dass die Menge an dem dunklen Fleck sich vergrössert hatte. Auch der tiefer liegende dunkle Fleck auf dem Dünnschichtchromatogramm dunkelte schnell bei Anwendung von Jod nach, so dass angenommen wurde, dass jetzt auch die zweite Nitrogruppe reduziert war.

Nach der Hydrierung wurde die Reaktionsmischung filtriert und zur Trockene eingedampft. Der dabei zurückgebliebene orange gefärbte ölige Rückstand wurde mit 5% Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, und man säuerte an, bis ein pH-Wert von 1 erreicht war. Dabei bildete sich ein hellbrauner Niederschlag, der mit Äther gelöst wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Das Produkt wurde aus Chloroform umkristallisiert, wobei man 5,16 g an dem 1-Hydroxy-4-nitro-6-trifluormethyl-2-(1,1,2,2-tetrafluoräthyl)-benzimidazol erhielt. Dieses Produkt besass einen Schmelzpunkt von 217 bis 219° C. Die Elementaranalyse für das Produkt der Summenformel $C_9H_{11}NO$ ergab die folgenden Werte:

Berechnet:	C 34,50	H 1,16	N 12,10
Gefunden:	C 34,34	H 1,10	N 11,93