

(19)



(10)

LT 4726 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4726**

(51) Int.Cl.⁷: **C07D235/32**
A61K 31/4184

(21) Paraiškos numeris: **98-200**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 12 29**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 07 25**

(45) Patento paskelbimo data: **2000 11 27**

(72) Išradėjas:

Jonas Šarlauskas, LT
Narimantas Čėnas, LT

(73) Patento savininkas:

Biochemijos institutas, Mokslininkų g. 12, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

5-Pakeisti arilalkiloksibenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esteriai, turintys antihelmintinį aktyvumą

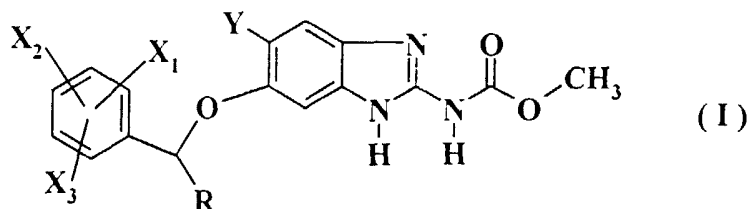
(57) Referatas:

Išradimas priskiriamas sintetinės organinės chemijos sričiai, konkrečiai, susijęs su 5-pakeistais arilalkiloksibenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esteriais.

Bendra formule (I) apibrėžti junginiai gali būti pritaikyti medicinoje bei veterinarijoje gyvulių, paukščių ir žmonių parazitinių ligų gydymui.

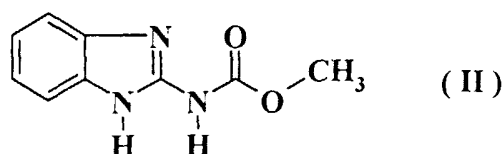
Siekiant išaiškinti šios klasės medžiagų antihelmintinį aktyvumą, susintetinti nauji junginiai, kurie buvo gaunami kondensuojant atitinkamus pakeistus 1,2-fenilendiaminus su N-monometoksikarbonil- arba N,N'-di(metoksikarbonil)-S-metilzotiokarbamidu arba su N-monometoksikarbonilcianamidu organinio tirpiklio terpėje.

Šis išradimas priskiriamas benzimidazol-2-ilkarbamatų dariniams, konkrečiau apima 5-pakeistų arilalkiloksibenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterius, apibrėžiamus bendra formule (I):

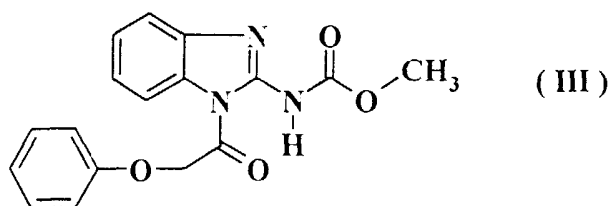


Junginiai pasižymi antihelminciniu aktyvumu, ir gali būti panaudoti medicinoje ir veterinarijoje parazitinėms ligoms gydyti.

Yra žinomi panašios struktūros benzimidazol-2-ilkarbamatai, pasižymintys antihelminciniu aktyvumu, pavyzdžiui, benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esteris (II) (BMK, medaminas, karbendazinas) /Озерецковская Н.Н. и др." Новый советский антгельминтик медамин: результаты клинических испытаний при кишечных нематодозах"- "Мед. паразитол.", 1986, No 5, С. 7 - 10/.

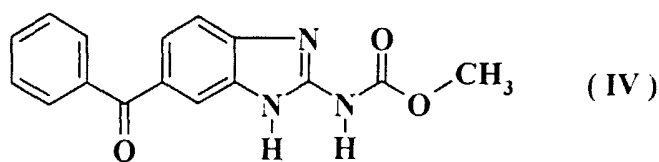


bei 1-fenoksiacetil-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esteris (benacilas) (III).



Minėtų junginių pagrindinis trūkumas yra per aukštos jų terapinės dozės kai kurių rūšių gyvuliams / TSRS autor. liud. Nr.660683 (1973)/.

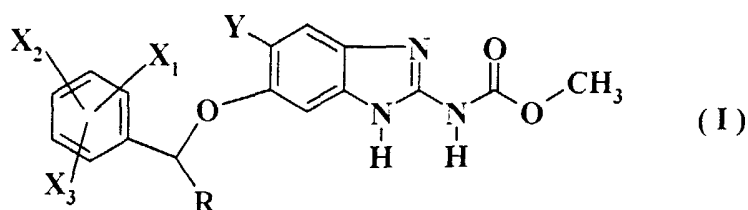
Artimiausias siūlomiems paraiškoje junginiams pagal stuktūrą yra antihelmentikas mebendazolas (mebenvetas) - 5-benzoil-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esteris, kurio struktūrinė formulė (IV) pateikiama žemiau:



Junginys (IV), pasirinktas prototipu, pasižymi nemažu toksiškumu ir žemu aktyvumu prieš kai kurių rūšių apvaliasias parazitines kirmėles, nematodas- *Ascaridia galli* bei *Ascaris suum*. / “Н В Демидов “Антелминтики в ветеринарии” М., “Колос”, 1982, с.289-296. “/

Mūsų išradimo tikslas yra surasti naujas medžiagas, pasižyminčias padidintu antihelmintiniu aktyvumu ir žemu toksiškumu, o taip pat išplėsti antihelmintinių priemonių arsenalą, nes seniems preparatams parazitai įgyja rezistentiškumą ir pastarųjų terapinis poveikis susilpnėja./ Biochemistry of benzimidazole resistance./Lacey E, Gill JH. //Acta Trop 1994 Mar Vol.56,Nr.2-3,P.245-62 ./

Šiame išradime pateikiamos naujos cheminės struktūros medžiagos - 5-pakeisti benziloksibenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esteriai, kurių bendra formulė (I):



kurioje a) kai R=Y= H,

- 1) $X_1 = 2\text{-F}$; $X_2 = X_3 = \text{H}$;
- 2) $X_1 = X_3 = \text{-H}$; $X_2 = 3\text{-F}$;
- 3) $X_1 = X_2 = \text{-H}$; $X_3 = 4\text{-F}$;
- 4) $X_1 = 2\text{-Cl}$; $X_2 = X_3 = \text{H}$;
- 5) $X_1 = X_3 = \text{-H}$; $X_2 = 3\text{-Cl}$;
- 6) $X_1 = X_2 = \text{-H}$; $X_3 = 4\text{-Cl}$;
- 7) $X_1 = 2\text{-Br}$; $X_2 = X_3 = \text{H}$;
- 8) $X_1 = X_3 = \text{-H}$; $X_2 = 3\text{-Br}$;
- 9) $X_1 = X_2 = \text{-H}$; $X_3 = 4\text{-Br}$;
- 10) 1) $X_1 = 2\text{-I}$; $X_2 = X_3 = \text{H}$;
- 11) $X_1 = X_3 = \text{-H}$; $X_2 = 3\text{-I}$;
- 12) $X_1 = X_2 = \text{-H}$; $X_3 = 4\text{-I}$;
- 13) $X_1 = 2\text{-Cl}$; $X_2 = \text{H}$, $X_3 = 4\text{-Cl}$;

- 14) $X_1=H$, $X_2=3-Cl$; $X_3=4-Cl$;
 15) $X_1=2-CH_3$; $X_2=X_3=H$;
 16) $X_1=X_3=H$; $X_2=3-CH_3$;
 17) $X_1=X_2=H$; $X_3=4-CH_3$;
 18) $X_1=H$, $X_2=3-CH_3$; $X_3=5-CH_3$;
 19) $X_1=2-CH_3$, $X_2=4-CH_3$; $X_3=6-CH_3$;

b) kai $R=C_6H_5$ ir $Y=H$,

- 20) $X_1=X_2=X_3=H$;

c) kai $R=CH_3$ ir $Y=H$,

- 21) $X_1=X_2=X_3=H$;

d) kai $R=H$ ir $Y=CH_3$,

- 22) $X_1=X_2=X_3=H$;

e) kai $R=H$ ir $Y=H$,

- 23) $X_1=H$, $X_2=3-OCH_3$, $X_3=4-OCH_3$;
 24) $X_1=H$, $X_2=3-OCH_2O-4$;
 25) $X_1=H$, $X_2=3-OCH_2CH_2O-4$;
 26) $X_1=H$, $X_2=3-OCH_2CH_2CH_2O-4$;
 27) $X_1=H$, $X_2=3-OCH(CH_3)CH_2-4$;

Išradime siūlomi junginiai keletą kartų mažiau toksiški už prototipą mebendazolą (IV). Jie nesukelia neigiamų reiškinių >4000 mg/kg dozėse, o tai keturis kartus viršija mebendazolo letalinę dozę LD_{50} (1280 mg/kg). Nauji junginiai turi antihelminčio veikimo spektrą. Jie pasižymi aukštu aktyvumu prieš *Nippostrongylus braziliensis* helmintus, avių strongiliatozę. Preparatai parodė aukštą intens-efektyvumą vištų askaridiozės atveju, naudojant 100 mg/kg dozę, tuo tarpu, kai žinomas prototipas - mebendazolas aukštu aktyvumu pasižymi tik 10 kartų didesniai dozei (1000 mg/kg). Šių medžiagų sintezę vykdo kondensuojant atitinkamus pakeistus 1,2-fenilendiaminus su N-monometoksikarbonil- arba N,N'-di-(metoksikarbonil)-S-metilzotiokarbamidu, arba su N-monometoksikarbonilcianamidu organinio tirpiklio terpėje.

I. SINTEZĖ

1 Pavyzdys. 5-(3'-fluorobenziloksi)-1H-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esteris (VBŠ-67).

2,3 g (0,01 M) 4-(3'-fluorobenziloksi)-1,2-fenilendiamino, 2,27 g (0,011 M) N,N- dimetoksikarbonil-S-metil-izotiokarbamido, 0,03 g (0,00016 M) para-metilbenzeno

sulfoninės rūgšties ir 50 ml 2-propanolio mišinį virina 4 val., atšaldo iki 15 - 20⁰ C, filtruoja susidariusias smulkiakristalines nuosėdas, praplauna 2-propanoliu, vandeniu ir

džiovina. Gauna 2,86 g miltelių su lyd. temp. 237 - 238⁰ C (sk.). Išeiga 84,5 % nuo teorinės.

2 Pavyzdys. 5-(2'-chlorobenziloksi)-1H-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esteris (VBŠ-39).

4,95 g (0,02 M) 4-(2'- chlorobenziloksi)-1,2-fenilendiamino, 3,11 g (0,021 M) N-monometoksikarbonil-S-metil-izotiokarbamido, 1,5 g (0,025 M) acto rūgšties bei 100 ml etanolio virina 6 val. ir palieka stovėti kambario temperatūroje 20 val. Iškri-tusias kristalines nuosėdas filtruoja, perplauna ant filtro šiltu etanolio (30-40⁰ C), vandeniu ir džiovina. Gauna 4,1 g smulkiakristalinių miltelių su lyd temp. 242-243⁰ C (sk.). Išeiga - 61,8 %.

3 Pavyzdys. 5-(3',5'-dimetilbenziloksi)-1H-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties me-tilo esteris (VBŠ-126).

Sumaišo 10 g (0,1M) techninio kalcio cianamido (~ 77 %), 2,2 g kalcio oksido

(0,04 M) ir 85 ml vandens. 35-40⁰ C temperatūroje pridedama lašais 6 ml (0,078 M) chloroskruzdžių rūgšties metilo esterio. Pamaišius 1 valandą 40 ⁰C temperatūroje, mišinys atšaldomas iki 5 - 10 ⁰C, atsargiai neutralizuojamas druskos rūgštimi iki pH = 5 ir filtruoja. Gautą vandeninį N-metoksikarbonilkarbamino rūgšties nitrilo (V) tirpalą sumaišo su 15,7 g (0,065 M) 4-(3',5'-dimetilbenziloksi)-1,2-fenilendiamino tirpalu 100ml

2-propanolio, ir prideda 10 ml acto rūgšties. Mišinį virina 8 valandas. Iškritusias šviesiai pilkas nuosėdas praplauna 2-propanoliu, vandeniu ir džiovina iki pastovaus svorio 60 °C temperatūroje. Gauna baltos spalvos kristalinį produktą, kurio l.t. 224 - 225 °C (su skilimu). Išeiga - 18, 3 g (86 %).

Sintezių duomenys, fizikinės-cheminės savybės, IR ir PMR spektrų charakteristikos, bei elementinės analizės duomenys siūlomiems junginiams pateikti 1, 2, 3 ir 4 lentelėse.

1 Lentelė. Preparatų fizikinių charakteristikų ir išeigų duomenys

Eil. Nr.	X ₁	X ₂	X ₃	R	Y	Preparato šifras	Preparato bruto formulė	Gavim schema	Išeiga, (%)	L.t., °C
1	2-F	H	H	H	H	VBŠ-57	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ F	1	82,3	223-224
2	H	3-F	H	H	H	VBŠ-67	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ F	1	84,5	237-238
3	H	H	4-F	H	H	VBŠ-14	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ F	1	86	238-239
4	2-Cl	H	H	H	H	VBŠ-39	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ Cl	2	61,8	242-243
5	H	3-Cl	H	H	H	VBŠ-13	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ Cl	1	67,8	215-217
6	H	H	4-Cl	H	H	VBŠ-61	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ Cl	2	68,7	228-230
7	2-Br	H	H	H	H	VBŠ-102	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ Br	1	85,4	240-241
8	H	3-Br	H	H	H	VBŠ-70	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ Br	1	80,6	217-219
9	H	H	4-Br	H	H	VBŠ-69	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ Br	1	79,2	231-233
10	2-I	H	H	H	H	VBŠ-123	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ I	2	59,8	230-231
11	H	3-I	H	H	H	VBŠ-124	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ I	2	63	233-234
12	H	H	4-I	H	H	VBŠ-125	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ I	2	65,4	235-237
13	2-Cl	H	4-Cl	H	H	VBŠ-62	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ Cl ₂	2	68,7	238-240
14	H	3-Cl	4-Cl	H	H	VBŠ-107	C ₁₆ H ₁₄ N ₃ O ₃ Cl ₂	2	70,1	241-242
15	2-CH ₃	H	H	H	H	VBŠ-101	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	3	83,1	207-209
16	H	3-CH ₃	H	H	H	VBŠ-58	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	3	80,9	198-200
17	H	H	4-CH ₃	H	H	VBŠ-82	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	2	66,7	213-215
18	H	3-CH ₃	5-CH ₃	H	H	VBŠ-126	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	1	82,5	224-225
19	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	VBŠ-127	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃	2	67,9	238-240
20	H	H	H	C ₆ H ₅	H	VBŠ-163	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	1	80,2	275-277
21	H	H	H	CH ₃	H	VBŠ-164	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	3	77	241-243
22	H	H	H	H	CH ₃	VBŠ-166	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	1	83,3	273-275
23	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	VBŠ-322	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₅	2	71,5	210-211
24	H	-OCH ₂ O-		H	H	VBŠ-310	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅	2	80,7	246-248
25	H	-OCH ₂ CH ₂ O-		H	H	VBŠ-165	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₅	2	69,4	203-207
26	H	-O(CH ₂) ₃ O-		H	H	VBŠ-312	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅	2	88,6	213-216
27	H	-CH ₂ -CHO-		H	H	VBŠ-244	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₅	2	84,2	215-218
		CH ₃								

* Visos medžiagos lydosi skildamos

2 Lentelė. Elementinės analizės duomenys

Eil. Nr.	Preparato šifras	Preparato bruto formulė	Rasta /Apskaičiuota, %			
			C	H	N	Hal
1	VBŠ-57	$C_{16}H_{14}FN_3O_3$	60,77/60,95	4,51/4,48	13,42/13,33	F 6,08/ F 6,02
2	VBŠ-67	$C_{16}H_{14}FN_3O_3$	60,91/60,95	4,58/4,48	13,60/13,33	F 6,11/ F 6,02
3	VBŠ-14	$C_{16}H_{14}FN_3O_3$	61,13/60,95	4,45/4,48	13,51/13,33	F 5,96/ F 6,02
4	VBŠ-39	$C_{16}H_{14}ClN_3O_3$	57,90/57,93	4,41/4,25	12,85/12,67	Cl 10,39/ Cl 10,68
5	VBŠ-13	$C_{16}H_{14}ClN_3O_3$	58,22/57,93	4,20/4,25	12,81/12,67	Cl 10,39/ Cl 10,68
6	VBŠ-61	$C_{16}H_{14}BrN_3O_3$	57,99/57,93	4,18/4,25	12,60/12,67	Cl 10,50/ Cl 10,68
7	VBŠ-102	$C_{16}H_{14}BrN_3O_3$	50,89/51,08	3,84/3,75	11,28/11,17	Br 21,45/ Br 21,24
8	VBŠ-70	$C_{16}H_{14}BrN_3O_3$	50,94/51,08	3,70/3,75	11,22/11,17	Br 21,50/ Br 21,24
9	VBŠ-69	$C_{16}H_{14}BrN_3O_3$	51,35/51,08	3,81/3,75	11,04/11,17	Br 20,90/ Br 21,24
10	VBŠ-123	$C_{16}H_{14}IN_3O_3$	45,16/45,41	3,59/3,33	9,91/9,93	I 29,86/ I 29,98
11	VBŠ-124	$C_{16}H_{14}IN_3O_3$	45,21/45,41	3,67/3,33	9,74/9,93	I 29,86/ I 29,98
12	VBŠ-125	$C_{16}H_{14}IN_3O_3$	45,38/45,41	3,62/3,33	9,90/9,93	I 30,12/ I 29,98
13	VBŠ-62	$C_{16}H_{13}Cl_2N_3O_3$	52,40/52,48	3,64/3,58	11,39/11,47	Cl 19,10/ Cl 19,36
14	VBŠ-107	$C_{16}H_{13}Cl_2N_3O_3$	52,53/52,48	3,61/3,58	11,52/11,47	Cl 19,40/ Cl 19,36
15	VBŠ-101	$C_{17}H_{17}Cl_2N_3O_3$	65,57/65,58	5,53/5,50	13,54/13,50	-
16	VBŠ-58	$C_{17}H_{17}N_3O_3$	65,60/65,58	5,48/5,50	13,60/13,50	-
17	VBŠ-82	$C_{17}H_{17}N_3O_3$	65,42/65,58	5,61/5,50	13,59/13,50	-
18	VBŠ-126	$C_{18}H_{19}N_3O_3$	66,60/66,60	5,79/5,88	12,68/12,91	-
19	VBŠ-127	$C_{19}H_{21}N_3O_3$	67,11/67,24	6,32/6,24	12,30/12,38	-
20	VBŠ-163	$C_{22}H_{19}N_3O_3$	70,93/70,76	5,28/5,13	11,43/11,25	-
21	VBŠ-164	$C_{17}H_{17}N_3O_3$	65,66/65,58	5,47/5,50	13,59/13,50	-
22	VBŠ-166	$C_{17}H_{17}N_3O_3$	65,60/65,58	5,61/5,50	13,42/13,50	-
23	VBŠ-322	$C_{18}H_{19}N_3O_3$	60,27/60,50	5,40/5,36	12,01/11,76	-
24	VBŠ-310	$C_{17}H_{15}N_3O_3$	59,98/59,85	4,32/4,43	12,25/12,31	-
25	VBŠ-165	$C_{18}H_{17}N_3O_3$	60,73/60,84	4,86/4,82	11,70/11,82	-
26	VBŠ-312	$C_{19}H_{19}N_3O_3$	62,11/61,78	5,09/5,18	11,20/11,38	-
27	VBŠ-244	$C_{19}H_{19}N_3O_4$	64,83/64,58	5,31/5,42	11,77/11,89	-

3 Lentelė. PMR spektrų duomenys

Preparato struktūros formulė	PMR - spektrų duomenys(sausame DMSO-D ₆),m.d.				
	-OCH ₃	-CH ₂	Aromatinio benzolo žiedo protonai 4,6,7 padėtyse	Aromati- nio žiedo protonai	-CH ₃
VBŠ-57 X ₁ =2 -F, X ₂ =X ₃ =H, Y=R-H	3,74 singletas	5,12 singletas	6,80 dubletas H-6 J ₆₄ = 2,35 J ₆₇ = 8,69 7,08 dubletas H-4 J ₄₆ = 2,11	7,13-7,99 multipletas	-
VBŠ-67 X ₂ =3 -F, X ₁ =X ₃ =H, Y=R-H	3,74 singletas	5,11 singletas	6,83-7,47 multipletas	6,83-7,47 multipletas	-
VBŠ-14 X ₁ =4 -F, X ₁ =X ₂ =H, Y=R-H	3,76 singletas	5,06 singletas	6,80 dubletas H-6 J ₆₄ = 2,35 J ₆₇ = 8,69 7,06 dubletas H-4 J ₄₆ = 2,35	7,10-7,57 multipletas	-
VBŠ-39 X ₁ =2 -Cl, X ₂ =X ₃ =H, Y=R-H	3,74 singletas	5,14 singletas	6,81 dubletas H-6 J ₆₄ = 2,35 J ₆₇ = 8,69 7,06 dubletas H-4 J ₄₆ = 2,11	7,26-7,65 multipletas	-
VBŠ-13 X ₂ =2 -Cl, X ₁ =X ₃ =H, Y=R-H	3,74 singletas	5,10 singletas	6,81 dubletas H-6 J ₆₄ = 2,35 J ₆₇ = 8,45 7,06 dubletas H-4 J ₄₆ = 2,35 7,30 dubletas H-7 J ₇₆ = 8,45	7,38-7,51 multipletas	-
VBŠ-61 X ₃ =4 -Cl, X ₁ =X ₂ =H, Y=R-H	3,74 singletas	5,08 singletas	6,80 dubletas H-6 J ₆₇ = 8,45 7,03 dubletas H-4	7,09-7,75 multipletas	-
VBŠ-102 X ₁ =2 -Br, X ₂ =X ₃ =H, Y=R-H	3,75 singletas	5,10 singletas	6,81 dubletas H-6 J ₆₄ = 2,58 J ₆₇ = 8,69 7,08 dubletas H-4 J ₄₆ = 2,35	7,41-7,72 multipletas	-
VBŠ-70 X ₂ =3 -Br, X ₁ =X ₃ =H, Y=R-H	3,74 singletas	5,10 singletas	6,81 dubletas H-6 J ₆₇ = 8,45 6,93 dubletas H-4	7,28-7,66 multipletas	-

3 Lentelė (tęsinys)

Preparato struktūros formulė	PMR - spektrų duomenys(sausame DMSO-D ₆),m.d.				
	-OCH ₃	-CH ₂	Aromatinio benzolo žiedo protonai 4,6,7 padėtyse	Aromatinio žiedo protonai	-CH ₃
VBŠ-69 X ₁ =4 -Br. X ₂ =X ₃ =H, Y=R-H	3,73 singletas	5,06 singletas	6,81 dubletas H-6 J _{6,7} = 8,45 7,07 dubletas H-4 J _{4,6} = 2,35 7,40 dubletas H-7 J _{7,6} = 8,45	7,54-7,79 multipletas	-
VBŠ-123 X ₁ =2 -I, X ₂ =X ₃ =H, Y=R-H	3,74 singletas	5,06 singletas	6,81 dubletas H-6 J _{6,4} = 2,35 J _{6,7} = 8,69 7,04 dubletas H-4 J _{4,6} = 2,35	7,11-7,99 multipletas	-
VBŠ-124 X ₂ =3 -I, X ₁ =X ₃ =H, Y=R-H	3,74 singletas	5,06 singletas	6,81 dubletas H-6 J _{6,4} = 2,35 J _{6,7} = 8,69 7,04 dubletas H-4 J _{4,6} = 2,11	7,11-7,79 multipletas	-
VBŠ-125 X ₁ =4 -I, X ₂ =X ₃ =H, Y=R-H	3,73 singletas	5,05 singletas	6,80 dubletas H-6 J _{6,4} = 2,35 J _{6,7} = 8,69 7,03 dubletas H-4 J _{4,6} = 2,35	7,23-7,78 multipletas	-
VBŠ-62 X ₁ =2 -Cl, X ₂ = H, X ₃ =4 - Cl Y=R-H	3,74 singletas	5,13 singletas	6,81 dubletas H-6 J _{6,4} = 2,58 J _{6,7} = 8,69 7,04 dubletas H-4 J _{4,6} = 2,58 7,29 dubletas H-7 J _{7,6} = 8,69	7,40-7,69	-
VBŠ-107 X ₁ = H, X ₂ =3 - Cl, X ₃ =4 - Cl Y=R-H	3,75 singletas	5,10 singletas	6,81 dubletas H-6 J _{6,4} = 2,11 J _{6,7} = 8,69 7,04 dubletas H-4 J _{4,6} = 2,35 7,28 dubletas H-7 J _{7,6} = 8,69	7,38-7,71 multipletas	-
VBŠ-101 X ₁ =2 - CH ₃ , X ₂ =X ₃ =H, Y=R-H	3,74 singletas	5,05 singletas	6,80 dubletas H-6 J _{6,4} = 2,35 J _{6,7} = 8,69 7,06 dubletas H-4 J _{4,6} = 2,35 7,28 dubletas H-7 J _{7,6} = 8,69	7,17-7,22 multipletas 7,36-7,99 multipletas	2,33

3 Lentelė. (tęsinys)

Preparato struktūro s formulė	PMR - spektrų duomenys(sausame DMSO-D ₆).m.d.				
	- OCH ₃	-CH ₂	Aromatinio benzolo žiedo protonai 4,6,7 padėtyse	Aromati- nio žiedo protonai	-CH ₃
VBŠ-58 X ₂ =3 - CH ₃ , X ₁ =X ₃ =H. Y=R-H	3,74 singletas	5,03 singletas	6,79 dubletas H-6 J ₆₄ = 2,35 J ₆₇ = 8,69 7,02 dubletas H-4 J ₄₆ = 2,11	7,05-7,62 multipletas	2,36 singletas m-CH ₃
VBŠ-82 X ₃ =4 - CH ₃ , X ₁ =X ₂ =H. Y=R-H	3,74 singletas	5,0 singletas	6,76 dubletas H-6 J ₆₄ = 2,35 J ₆₇ = 8,45 7,03 dubletas H-4 J ₄₆ = 2,35	7,13-7,47 multipletas	2,29 singletas p-CH ₃
VBŠ-126 X ₂ =3 - CH ₃ , X ₃ =5 - CH ₃ , Y=R-H	3,74 singletas	4,99 singletas	6,79 dubletas H-6 J ₆₇ = 8,45 6,94 dubletas H-4 J ₄₆ = 2,35 7,48 dubletas H-7 J ₇₆ = 8,45	7,04 singletas	2,26 singletas 5-CH ₃
VBŠ-127 X ₁ =2 - CH ₃ , X ₂ =4 - CH ₃ , X ₃ =6 - CH ₃ , Y=R-H	3,75 singletas	4,97 singletas	6,76 dubletas H-6 J ₆₄ = 2,35 J ₆₇ = 8,69 7,10 dubletas H-4 J ₄₆ = 2,35 7,30 dubletas H-7 J ₇₆ = 8,69	6,87 singletas	2,27 singletas o-CH ₃ , 2,23 singletas p-CH ₃
VBŠ-163 X ₁ =X ₂ =X ₃ =H. Y=H R=C ₆ H ₅	3,76 singletas	5,09 singletas	7,03-7,46 multipletas	7,03-7,46 multipletas	
VBŠ-164 X ₁ =X ₂ =X ₃ =H. Y=H R=CH ₃	3,78 singletas	5,31(-CH-) kvadruple tas J ₁₂ =5,05 J ₂₃ =6,34	6,9-7,79 multipletas	6,9-7,79 multipletas	α-CH ₃ 1,56 J= 8,34
VBŠ-166 X ₁ =X ₂ =X ₃ =H Y=CH ₃ R=H	3,75 singletas	5,52 singletas	6,7-7,6 multipletas	6,7-7,6 multipletas	2,25 singletas 6 - CH ₃

3 Lentelė. (tęsinys)

Preparato struktūros formulė	PMR - spektrų duomenys(sausame DMSO-D ₆), m.d.				
	-OCH ₃	-CH ₂	Aromatinio benzolo žiedo protonai 4,6,7 padėtyse	Aromatinio žiedo protonai	-CH ₃
VBŠ-322 X ₂ =3 -OCH ₃ , X ₃ =4 -OCH ₃ , X ₁ =Y=R=H	3,73 singletas	4,98	6,80 Dubletas H-6 J ₆₄ =2,11 Hz J ₆₇ =8,7 7,05- dubletas H-6 J ₄₆ =2,58 7,31-dubletas H-7 J ₇₆ =8,69	6,71-6,80	3'-CH ₃ O -3,75 4'-CH ₃ O -3,76
VBŠ-310 X _{2,3} =3 -OCH ₂ O- 4, X ₁ =Y=R=H	3,73 singletas	4,97 singletas (benzilo) ir 6,01 singletas (metilendioksi)	7,27 dubletas H-7 J ₇₆ =9 6,75 dubletas H-6 J ₆₄ =2,5 J ₆₇ =9 6,95 -dubletas-H-4 J ₆₄ =2,5	6,65-7,32 multipletas	
VBŠ-165 X _{2,3} =3 -O(CH ₂) ₂ O-4, X ₁ =Y=R=H	3,73 singletas	4,94-singletas 3,56- multipletas -C ¹ H- 1,36-dubletas 2,65-2,88- multipletas -CH ₂ -	6,50-7,42 multipletas	6,50-7,42 multipletas	
VBŠ-312 X _{2,3} =3-O(CH ₂) ₃ O-4 X ₁ =Y=R=H	3,74 singletas	4,96 singletas 2,60-2,90- multipletas CH ₂ - multipletas	6,48-7,40 multipletas	6,48-7,40 multipletas	
VBŠ-244 X _{2,3} =3-CH ₂ CHO-4, CH ₃ X ₁ =Y=R=H	3,73 singletas	4,98 singletas CH ₂ -	6,47-7,38 multipletas	6,47-7,38 multipletas	

4 Lentelė. Infraraudonojo diapazono virpesių spektrų duomenys

Preparato šifras	IR- virpesių spektro duomenys ν^* , cm^{-1}
VBŠ-57	(N-H) 3319, (CH_3) 2959, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1712. (-O-) 1263, 1090, (C - F) 1047
VBŠ-67	(N-H) 3320, (CH_3) 2961, (CH_2) 2851, ($\text{C}=\text{O}$) 1713. (-O-) 1264, 1092, (C - F) 1038
VBŠ-14	(N-H) 3332, (CH_3) 2958, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1711. (-O-) 1262, 1089, (C - F) 1025
VBŠ-39	(N-H) 3316, (CH_3) 2962, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1714. (-O-) 1267, 1093, (C - Cl) 482
VBŠ-13	(N-H) 3324, (CH_3) 2963, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1712. (-O-) 1266, 1094, (C - Cl) 480
VBŠ-61	(N-H) 3321, (CH_3) 2961, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1712. (-O-) 1263, 1090, (C - Cl) 1047
VBŠ-102	(N-H) 3320, (CH_3) 2960, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1715. (-O-) 1263, 1089, (C - Br) 583
VBŠ-70	(N-H) 3318, (CH_3) 2962, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1714. (-O-) 1262, 1091, (C - Br) 536
VBŠ-69	(N-H) 3319, (CH_3) 2961, (CH_2) 2852, ($\text{C}=\text{O}$) 1712. (-O-) 1263, 1090, (C - Br) 540
VBŠ-123	(N-H) 3322, (CH_3) 2963, (CH_2) 2851, ($\text{C}=\text{O}$) 1710. (-O-) 1264, 1089, (C - I) 598
VBŠ-124	(N-H) 3320, (CH_3) 2962, (CH_2) 2851, ($\text{C}=\text{O}$) 1711. (-O-) 1262, 1093, (C - I) 602
VBŠ-125	(N-H) 3321, (CH_3) 2960, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1713. (-O-) 1261, 1090, (C - I) 575
VBŠ-62	(N-H) 3326, (CH_3) 2963, (CH_2) 2849, ($\text{C}=\text{O}$) 1712. (-O-) 1263, 1091, (C - Cl) 763, 772
VBŠ-107	(N-H) 3326, (CH_3) 2962, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1713. (-O-) 1260, 1093, (C - Cl) 762, 770
VBŠ-101	(N-H) 3323, (CH_3) 2959, (CH_2) 2848, ($\text{C}=\text{O}$) 1715. (-O-) 1262, 1092
VBŠ-58	(N-H) 3322, (CH_3) 2963, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1710. (-O-) 1261, 1090

4 Lentelė. (tęsinys)

Preparato šifras	IR- virpesių spektro duomenys ν^* , cm^{-1}
VBŠ-82	(N-H) 3320, (CH_3) 2961, (CH_2) 2849, ($\text{C}=\text{O}$) 1712,5, (-O-) 1262, 1091
VBŠ-126	(N-H) 3306, (CH_3) 2962, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1711, (-O-) 1263, 1092
VBŠ-127	(N-H) 3380, (CH_3) 2958, (CH_2) 2849, ($\text{C}=\text{O}$) 1714, (-O-) 1261, 1090
VBŠ-163	(N-H) 3351, (CH_3) 2960, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1705, (-O-) 1263, 1090
VBŠ-164	(N-H) 3332, (CH_3) 2961, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1712, (-O-) 1259, 1088.
VBŠ-166	(N-H) 3360, (CH_3) 2960, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1708, (-O-) 1262, 1091.
VBŠ-322	(N-H) 3302, (CH_3) 2925, (CH_2) 2840, ($\text{C}=\text{O}$) 1718, (-O-) 1265, 1096.
VBŠ-310	(N-H) 3370, (CH_3) 2956, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1708, (-O-) 1250, 1093.
VBŠ-165	(N-H) 3324, (CH_3) 2956, (CH_2) 2840, ($\text{C}=\text{O}$) 1703, (-O-) 1252, 1086
VBŠ-312	(N-H) 3321, (CH_3) 2940, (CH_2) 2850, ($\text{C}=\text{O}$) 1704, (-O-) 1260, 1086.
VBŠ-244	(N-H) 3326, (CH_3) 2958, (CH_2) 2846 ($\text{C}=\text{O}$) 1713, (-O-) 1264, 1089.

*Spektrai užrašyti infraraudonojo diapazono spektrofotometru "Specord 75 IR"
("Carl Zeiss Jena", Vokietija)

II. BIOLOGINIAI TYRIMAI

Siūlomų junginių toksiškumas baltosioms žiurkėms, sveriančioms 50-100 g, buvo tiriamas pagal standartinę metodiką / Litchfield J. T., Wilsoxon F.J., Pharmacol. Exp. Therap. 1949, 96, p. 99-113 / įvedant įvairias tiriamos medžiagos dozes baltosioms žiurkėms į skrandį. Vandeninės preparatų suspensijos buvo

įvedamos individualiai, peroraliai, dozuojant 4000 mg/kg gyvo svorio. Gyvūnų būklė buvo stebima savaitę laiko.

Nurodyta siūlomų preparatų dozė nesukėlė bandomųjų žiurkių žuvimo. Nebuvo pastebimų nukrypimų nuo normalios gyvūnų būklės, jie liko judrūs, gerai ėdė pašarą.

Gauti duomenys rodo, kad nauji junginiai, pasižymi labai žemu toksiškumu ir 4000 mg/kg dozėje (peroraliai) nesukelia žymesnių nukrypimų nuo fiziologinės normos.

Toksiškumo tyrimų rezultatai pateikiami 5 lentelėje.

Naujų junginių antihelmininis aktyvumas buvo ištirtas su žiurkėmis, vištomis ir avimis. Antihelminčio aktyvumo tyrimams 50-60 g svorio baltosios žiurkės buvo eksperimentiškai užkrėstos helmintų *Nippostrongylus braziliensis* lervomis, po 2000 vnt. kiekvienai (individualiai). Po 7 dienų užkrėstoms parazitais žiurkėms peroraliai įvesdavo tiriamųjų junginių vandenines suspensijas, stabilizuotas emulgatoriumi Twin-80, dozuojant po 500 mg/kg individualiai. Po 5 dienų gyvūnai buvo užmušti, o junginių efektyvumas įvertintas, lyginant likusių helmintų skaičių kontroliniuose ir bandomuosiuose gyvūnuose.

Bandymų su žiurkėmis rezultatai pateikti 6 lentelėje, iš kurios matyti, kad siūlomi junginiai turėjo antihelminčinį aktyvumą, nuo 35,8 iki 100% , esant dozei 500 mg/kg gyvo svorio.

Antihelmininis siūlomų junginių aktyvumas tirtas taip pat su viščiukais, eksperimentiškai apkrėstais helmintais *Ascaridia galli*.

Invazinių askaridžių (*Ascaridia galli*) kiaušinėlių kultūra gauta pagal

P.T. Tverdochlebovo (1965) metodiką /"Материалы к научной конференции Всесоюзного общества Гельминтологов" М., 1965, ч.1, с.206-210.) Kiekvienas

eksperimentinis viščiukas gavo po 200 vnt. invazinių askaridžių kiaušinėlių. Helmintams pasiekus lytinio subrendimo stadiją (nustatomą pagal koprologinius tyrimus), bandomiesiems viščiukams įvesdavo individualiai per zondą į skilvį tiriamuosius junginius po 100 mg vienkartinę dozę 1 kg svorio. Po junginių įvedimo

eksperimentinius viščiukus laikė po vieną atskirame narvelyje, jų ekskrementus surinkdavo ir perplaudavo ant tinklo vandeniui, tokiu būdu atskiriant žuvusius parazitus ir juos suskaičiuojant.

Bandomuosius paukščius užmušdavo praėjus 7 dienoms nuo tiriamųjų preparatų įvedimo ir atlikdavo helmintologinį jų žarnų skrodimą. Antihelmintinių junginių aktyvumą nustatydavo lygindami žuvusių helmintų, išsiskyrusių po preparato davimo, skaičių su helmintų, rastų atlikus helmintologinį skrodimą, skaičiumi.

Duomenys pateikti 7 lentelėje, rodo, kad siūlomi nauji junginiai yra aktyvūs prieš askaridžių invaziją viščiukams. Pažymėtina, kad šie preparatai parodė aukštą intens-efektyvumą vištų askaridėzės atveju, naudojant dozę 100 mg / kg, tuo tarpu, kai žinomas prototipas -mebendazolas- aukštu aktyvumu nepasižymi. Antihelmintinių siūlomų junginių aktyvumą tyrė taip pat ir ant ėriukų, spontaniškai užsikrėtusių skrandžio-žarnyno strongiliatais (*Strongylata*). Ėriukų, užsikrėtusių skrandžio-žarnyno trakto strongiliatais atrinkimą atliko avininkystės fermoje, pasižyminčioje aukštu strongiliatinės invazijos ekstensyvumu, pasinaudojant diagnostinių helmintoovoskopinių tyrimų rezultatais. Užkrėtus ėriukus laikė atskiruose narvuose. Preparatus įvedavo individualiai, peroraliai 20 mg/kg gyvo svorio dozėje, vandeninės suspensijos pavidalu. Po jų įvedimo sekdamas gyvulių būklę. Antihelmintinio aktyvumo nustatymui, praėjus 7 ir 10 dienų po preparatų įvedimo, atlikdavo helmintoovoskopinius tyrimus.

Naujų junginių aktyvumo tyrimus atliko ir su paršeliais, užsikrėtusiais askaridėmis (*Ascaris suum*). Paršelius eksperimentui parinko kiaulių fermoje su aukštu askaridozinės invazijos ekstens-efektyvumu. Tuo tikslu buvo atlikti helmintoovoskopinės diagnostikos tyrimai. Parinkti 2.5-3.5 mėn. amžiaus paršeliai, spontaniškai užsikrėtę askaridėmis buvo atskirti ir laikomi specialiai įrengtame vivariume, narveliuose po vieną. Tiriamuosius preparatus įvedavo individualiai peroraliai dozėmis po 5; 25 arba 50 mg/kg gyvulio masės ir po jų įvedimo kasdien tyrinėjo fekalijas ir skaičiavo išsiskyrusias žuvusias askarides.

Po tiriamųjų preparatų įvedimo nebuvo pastebėta jokių nukrypimų nuo fiziologinės normos. Gyvuliai gerai ėdė pašarą ir gėrė vandenį.

Atlikti tyrimai rodo, kad 5-arilalkiloksibenzimidazol-2-il-karbamino rūgščių metilo esteriai - yra netoksiški preparatai, turintys aukštą antihelmintinį aktyvumą.

Šios grupės naujų junginių tyrimai pateikti žemiau 5-10 lentelėse.

5 Lentelė. (I) Formulės junginių toksiškumo tyrimų rezultatai

Eil. Nr.	Preparato šifras	Toksiškumas baltosioms žiurkėms	
		Dozė mg/kg	Gyvūnų žuvimas
1	VBŠ-57	4000	0
2	VBŠ-67	4000	0
3	VBŠ-14	4000	0
4	VBŠ-39	4000	0
5	VBŠ-13	4000	0
6	VBŠ-61	4000	0
7	VBŠ-102	4000	0
8	VBŠ-70	4000	0
9	VBŠ-69	4000	0
10	VBŠ-123	4000	0
11	VBŠ-124	4000	0
12	VBŠ-125	4000	0
13	VBŠ-62	4000	0
14	VBŠ-107	4000	0
15	VBŠ-101	4000	0
16	VBŠ-58	4000	0
17	VBŠ-82	4000	0
18	VBŠ-126	4000	0
19	VBŠ-127	4000	0
20	VBŠ-163	4000	0
21	VBŠ-164	4000	0
22	VBŠ-166	4000	0
23	VBŠ-322	4000	0
24	VBŠ-310	4000	0
25	VBŠ-165	4000	0
26	VBŠ-312	4000	0
27	VBŠ-244	4000	0

6 Lentelė. (I) Formulės junginių antihelmintinio aktyvumo tyrimų rezultatai su žiurkėmis, užkrėstomis *Nippostrongylus brasiliensis*

Antihelmintinio aktyvumo prieš bandymų rezultatų ant eksperimentui užkrėstų žiurkių (dozė 500 mg/kg gyvo svorio) duomenys							
Ei.Nr.	X ₁	X ₂	X ₃	R	Y	Preparato šifras	Intensyvumo efektyvumas, %
1	2-F	H	H	H	H	VBŠ-57	97,65
2	H	3-F	H	H	H	VBŠ-67	90,0
3	H	H	4-F	H	H	VBŠ-14	53
4	2-Cl	H	H	H	H	VBŠ-39	84,7
5	H	3-Cl	H	H	H	VBŠ-13	87,7
6	H	H	4-Cl	H	H	VBŠ-61	50
7	2-Br	H	H	H	H	VBŠ-102	74,6
8	H	3-Br	H	H	H	VBŠ-70	57,65
9	H	H	4-Br	H	H	VBŠ-69	77,6
10	2-I	H	H	H	H	VBŠ-123	55,9
11	H	3-I	H	H	H	VBŠ-124	90,8
12	H	H	4-I	H	H	VBŠ-125	69,6
13	2-Cl	H	4-Cl	H	H	VBŠ-62	64,7
14	H	3-Cl	4-Cl	H	H	VBŠ-107	96,6
15	2-CH ₃	H	H	H	H	VBŠ-101	100
16	H	3-CH ₃	H	H	H	VBŠ-58	95,7
17	H	H	4-CH ₃	H	H	VBŠ-82	95,0
18	3-CH ₃	H	5-CH ₃	H	H	VBŠ-126	75,8
19	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	VBŠ-127	100
20	H	H	H	C ₆ H ₅	H	VBŠ-163	59,3
21	H	H	H	CH ₃	H	VBŠ-164	72,6
22	H	H	H	H	CH ₃	VBŠ-166	95,5
23	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	H	VBŠ-322	93,2
24		3-OCH ₂ O-4	H	H	H	VBŠ-310	89,0
25		3-OCH ₂ CH ₂ O-4	H	H	H	VBŠ-165	99,8
26		3-O(CH ₂) ₃ O-4	H	H	H	VBŠ-312	81,7
27		3-CH ₂ -CHO-4 CH ₃	H	H	H	VBŠ-244	98,3

7 Lentelė. (I) Formulės junginių antihelminčio aktyvumo tyrimų rezultatai su eksperimentiškai užkrėstais viščiukais (naudota dozė - 100 mg/kg gyvo svorio)

Eil. Nr.	X ₁	X ₂	X ₃	R	Y	Preparato šifras	IE,%
1	2-F	H	H	H	H	VBŠ-57	100
2	H	3-F	H	H	H	VBŠ-67	100
3	H	H	4-F	H	H	VBŠ-14	95,9
4	2-Cl	H	H	H	H	VBŠ-39	75,7
5	H	3-Cl	H	H	H	VBŠ-13	96
6	H	H	4-Cl	H	H	VBŠ-61	64
7	2-Br	H	H	H	H	VBŠ-102	97,8
8	H	3-Br	H	H	H	VBŠ-70	76,7
9	H	H	4-Br	H	H	VBŠ-69	80
10	2-I	H	H	H	H	VBŠ-123	74,4
11	H	3-I	H	H	H	VBŠ-124	100
12	H	H	4-I	H	H	VBŠ-125	100
13	2-Cl	H	4-Cl	H	H	VBŠ-62	53,7
14	H	3-Cl	4-Cl	H	H	VBŠ-107	95,3
15	2-CH ₃	H	H	H	H	VBŠ-101	94
16	H	3-CH ₃	H	H	H	VBŠ-58	100
17	H	H	4-CH ₃	H	H	VBŠ-82	90,2
18	H	3-CH ₃	5-CH ₃	H	H	VBŠ-126	96,7
19	2-CH ₃	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	VBŠ-127	97,6
20	H	H	H	C ₆ H ₅	H	VBŠ-163	52
21	H	H	H	CH ₃	H	VBŠ-164	43
22	H	H	H	H	CH ₃	VBŠ-166	53,3
23	H	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	VBŠ-322	97,9
24	H	3-OCH ₂ -	-CH ₂ O-4	H	H	VBŠ-165	100
25	H	3-O(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ O-4	H	H	VBŠ-312	80,3
26	H	3-CH ₂ -	-CH(CH ₃)O-4	H	H	VBŠ-244	100

8 Lentelė. I Formulės junginių antihelmintinio aktyvumo tyrimai su spontaniškai užkrėstais skerstiniais paršeliais

Preparatų išbandymas su spontaniškai užkrėstais skerstiniais paršeliais						
Eil. Nr.	X ₁	X ₂	X ₃	Preparato šifras	Dozė mg/kg	Intensyvumo efektyvumas, %
1	H	4-F	H	VBŠ-14	50	100
2	H	3-Cl	H	VBŠ-13	50	100
3	H	4-Br	H	VBŠ-69	50	100
4	H	4-CH ₃	H	VBŠ-82	50	100
5	2-Br	H	H	VBŠ-102	50	100

9 Lentelė. I Formulės junginių įvertinimas pagal helmintoovoskopinių tyrimų duomenis su spontaniškai užkrėstais skerstiniais paršeliais, užkrėstais askaridėmis,

Eil. Nr.	Preparato šifras	Dozė mg/kg	Askaridžių kiaušinėlių kiekis 1 g fekalijų					Intensyvumo efektyvumas. %
			Iki preparato įvedimo	Laikas, praėjęs po preparato įvedimo(paromis)				
				4	5	6	11	
1	VBŠ -14	25	31	3	9	10	0	100
2	VBŠ-13	25	271	12	31	28	2	99,3
3	VBŠ.-69	10	1	0	0	0	0	100
4	VBŠ.-82	5	1	0	0	0	0	100
5	VBŠ.-102	25	6	4	3	3	0	100

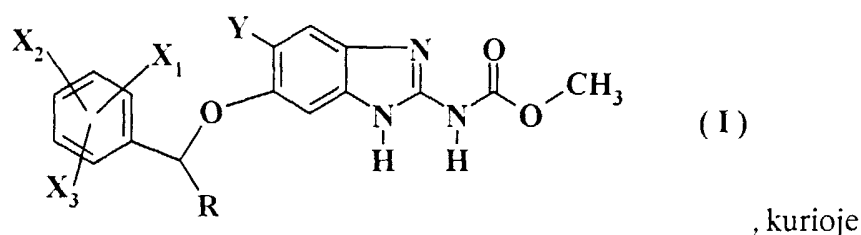
10 Lentelė. Naujų preparatų toksiškumo palyginimas su prototipu IV (mebendazolu)

Preparatas	Dozė mg/kg	Efektyvumas vištų askaridozės atveju, %	Toksiškumas LD ₅₀ , mg/kg
Mebendazolas (IV) (prototipas)	1000	81,9	1280
Nauji preparatai	100	43-100	>4000

Lentelėje pateikti duomenys rodo, kad siūloma naujų preparatų grupė turi mažesnę toksiškumą ir aukštesnę efektyvumą.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 5-Pakeisti arilalkiloksibenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esteriai, bendros struktūrinės (I) formulės:



R žymi vandenilį, metilą, $-C_6H_5$;

Y žymi vandenilį, metilą;

X_1 , X_2 , X_3 nepriklausomai vienas nuo kito gali būti vandenilis; o-, m-, p- padėtyse esantys halogenas, metilas, ar metoksi- pakaitas;

taip pat X_1 , X_2 , X_3 gali kartu sudaryti alkilendioksiciklinį C_1 - C_3 žiedą.

2. 5-Pakeisti arilalkiloksibenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esteriai pagal 1 punktą, skirti naudoti medicinoje ir veterinarijoje kaip antihelminčiai.

3. 5-Pakeisti arilalkiloksibenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esteriai pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t y s t u o, kad nesukelia nukrypimų nuo fiziologinės normos dozėse iki 4000 mg/kg .