

(19)



(10)

**LT 4727 B**

(12)

## **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **4727**

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

(21) Paraiškos numeris: **98-201**

(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**

(73) Patento savininkas:

**Jonas Šarlauskas, Įsrūties g. 18-25, 2003 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

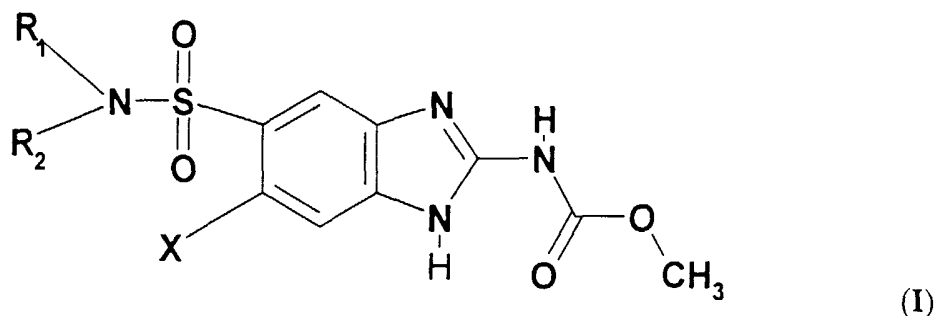
**5-Pakeisti sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo  
esteriai, turintys antihelmintinį aktyvumą**

(57) Referatas:

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

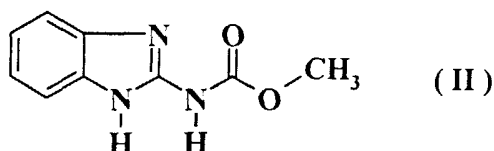
Bendra formule (I) apibrėžti junginiai gali būti pritaikyti medicinoje bei veterinarijoje gyvulių, paukščių ir žmonių parazitinių ligų gydymui.

Šis išradimas priklauso benzimidazol-2-ilkarbamato dariniams, konkrečiau apima 5-pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterius, apibrėžiamus bendra formule (I):



Junginiai (I) gali būti pritaikyti medicinoje ir veterinarijoje parazitinėms ligoms gydyti.

Yra žinoma, kad giminingos struktūros benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esteris (BMK, medaminas) (II) turi antihelminčių, pesticidinių ir antimitotinių savybių / Демидов Н.В. "Антгельминтики в ветеринарии", М., "Колос", 1982, С.295 - 298. Солоненко Н.Г., Демидов Н.В. "Тезисы докл. 3-его Международного симпозиума. 12 - 15 октября 1976, Высокие Татры", ЧССР. Бекиш О.Л, Бурак И.И., Колосова М.О. "Мед. паразитология", 1979, No 4, С.32 - 36. Озерцовская Н.Н. и др." Новый советский антгельминтик медамин: результаты клинических испытаний при кишечных нематодозах"- "Мед. паразитол.", 1986, No 5, С. 7 - 10/.



Medaminas yra mažiau toksiškas už seniau veterinarijoje ir medicinoje naudojamą mebendazolą ( 5-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterį )

/ Лебедева М.Н., Гладких В.Ф., Лычко Н.Д., Мед. паразитол.-1974.-Но. 3,-С.296-3043 / . Atlikti tyrimai rodo, kad jis praktiškai nepasižymi mutageniniu efektu / Фрольцова А.Е., Лычко Н.Д., Лебедева М.Н., Мед. паразитол.-1983.-Но. 3.-72-75/.

Medaminas turi platų antihelminčio veikimo spektrą.- jis efektyvus gydant trichocefaliozę, ankilostomidozę, strongiloidozę, askaridozę, enterobiozę, trichostrongiloidozę / Озерцовская Н.Н. и др."Новый советский антигельминтик

медамин: результаты клинических испытаний при кишечных нематодозах"- "Мед. паразитол.", 1986, No 5, С. 7 - 10 /.

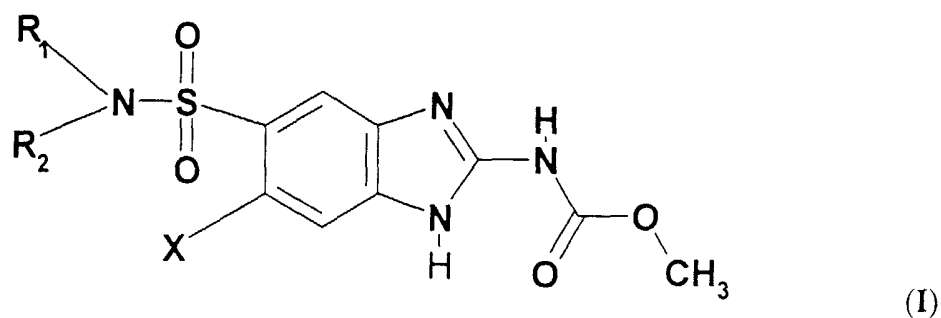
Pašaliniai reiškiniai gydant medaminu nėra dažni ir nelabai išreikšti,- paprastai jie pasireiškia tik tokiom alerginėm reakcijom, kaip dilgėlinė, odos niežėjimas, bei dispepsiniai reiškiniai. Nutraukus preparato naudojimą jie paprastai praeina savaime.

Pateikti duomenys rodo, kad veikimo spektro platumu medaminas pralenkia senesni antihelmintiką mebendazolą ir sėkmingai taikomas gydymui nuo parazitų poliinvazijos.

Šio žinomo preparato (prototipo) trūkumas yra santykinai aukštos terapinės dozės, reikalingos antihelmintiniam efektui pasiekti ir padidintas toksiškumas ( $LD_{50}=724$  mg/kg pelėms (peroraliai)).

Mūsų išradimo tikslas - naujų medžiagų, turinčių padidintą antihelmintinį aktyvumą ir sumažintą toksiškumą sukūrimas, o taip pat antihelmintinių priemonių arsenalo išplėtimas, nes parazitai tampa atsparesni senesniems vaistams ir gydymas jais tampa nebeefektyvus/ 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-pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterius, apibrėžiamus bendra formule (I):



kurioje

X - H, halogenas, alkilas ( $C_1 - C_4$ );

$R_1$  ir  $R_2$  - H, OH,  $NH_2$ , alkilas, alkenilas arba alkinilas ( $C_1 - C_{20}$ ),  $R_1$  ir  $R_2$  - gali turėti vienodas reikšmes, taip pat galimos visos įmanomos  $R_1$  ir  $R_2$  pakaitų kombinacijos;

$R_1$  ir  $R_2$ - kartu gali sudaryti sotų aliciklinį fragmentą ( $C_1 - C_7$ ), arba aromatinį ciklą, turintį nuo vieno iki trijų azoto atomų, pavyzdžiui piridinas, pirimidinas, imidazolas, benzotriazolas.

$R_1$  ir  $R_2$  kartu su struktūroje (I) esančiu N gali sudaryti bendros struktūros fragmentą (II):



kuriame  $R_3$  reiškia H arba alkilą ( $C_1 - C_4$ ),

kai Q – aromatinis fragmentas, turintis nuo vieno iki trijų azoto atomų, pavyzdžiui piridinas, pirimidinas, imidazolas, benzotriazolas arba aliciklinis fragmentas, arba Q - COOH, COOR<sub>3</sub>, kai  $n = 0 - 4$ ;

Išradime siūlomi bendros formulės (I) junginiai yra netoksiški preparatai ( $LD_{50} \sim 4000 \text{ mg/kg}$ ), pasižymintys antihelminciniu, antineoplastiniu (antimitotiniu) bei pesticidiniu aktyvumu ir gali būti pritaikyti medicinoje, veterinarijoje ir žemės ūkyje.

## I. CHEMINĖ SINTEZĖ:

**1 Pavyzdys.** 2-metoksikarbonilamino-benzimidazol-5-sulfochlorido hidrochlorido (VIII) ir jo analogų gavimas.

Į keturgurklę 2000 ml talpos kolbą, aprūpintą maišikliu, termometru ir vamzdeliu dujoms įvesti, pripila 500 ml (7,65 M) 98 %-inės chlorsulfono rūgšties. Įjungia maišiklį ir nedidelėm porcijom deda 191 g (1 M) benzimidazolil-2-karbamino rūgšties metilo esterio (BMK), reakcijos mišinio, temperatūrą palaikant  $15 \pm 10^\circ\text{C}$  intervalo ribose. Išsiskiriantį reakcijos eigoje vandenilio chloridą absorbuoja 10 %-niu KOH tirpalu.

Sudėjus visą BMK kiekį, reakcijos mišinį pašildo iki  $45 \pm 5^\circ\text{C}$  ir maišo toje temperatūroje 2 val., o po to palieka 6-12 val. pastovėti kambario temperatūroje. Gautą tirštą sirupo konsistencijos tirpalą lėtai, plona srovele ir nepertraukiamai maišant stikline lazdele išpila į 5 kg smulkiai sugrūsto ledo. Išskritusį baltą smulkiakristalinį reakcijos produktą nedelsiant filtruoja ant vakuuminio filtro, paplauna 3 kartus po 200 ml vandens ( $0 - 5^\circ\text{C}$ ), po to atšaldytu iki  $-10^\circ\text{C}$  absoliučiu etanolio ir skubiai džiovina vakuum-eksikatoriuje.

Gauna 300 g 2-metoksikarbonilamino-benzimidazol-5-sulfochlorido hidrochlorido **VIII** (žr. junginio **III** hidrochlorido struktūrinę formulę, kur  $X=H$ ). Išeiga - 91 % nuo teorinės, l.t. -  $250^{\circ}\text{C}$  (skyla).

Analogiškai gauna **VIII** ( $X=\text{CH}_3$ ). Analogus, turincius struktūroje halogeno atomą (**VIII**, kai  $X=\text{Cl}, \text{Br}, \text{J}$ ), sintetina veikdami chlorsulfonine rūgštimi  $60\pm 10^{\circ}\text{C}$  temperatūroje 3 val.

**2 Pavyzdys.** 5-Chloro-6-piperidinosulfonilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ-192) gavimas.

36,25 g (0,1M) **Ib** ( $X=\text{Cl}$ ), pagaminto pagal pavyzdyje I aprašytą metodiką, suspenduoja 500 ml bevandenio dioksano, maišant prideda 66 g (0,31M) piperidino ir šildo toje temperatūroje 1 val. Atvėsinus reakcijos mišinį iki kambario temperatūros, iškrenta smulkiakristalinis baltas produktas - 5-chloro-6-piperidino-sulfonilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esteris (**VBŠ-192**). Jį nufiltruoja, perplauna vandeniu, šaltu etanolio ir džiovina  $100^{\circ}\text{C}$  temperatūroje iki pastovaus svorio. Gauna 32 g produkto. Išeiga- 85,9% nuo teorinės. Lyd. t.  $346\text{--}350^{\circ}\text{C}$  (skylant).

**3 Pavyzdys.** 5-(1'-imidazolsulfonil)-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ-180) gavimas

Į 10,9 g (0,033M) **Ia** ( $X=H$ ) suspensiją 150 ml acetono prideda 2,3 g (0,033M) imidazolo ir 3,5 g (0,07M) N-metilpiperidino, ištirpintų 50 ml acetono.

Reakcijos mišinį maišo 1 val. kambario temperatūroje ir lėtai sulašina 100ml distiliuoto vandens. Iškritusias baltas amorfinės nuosėdas nufiltruoja, perplauna ant filtro karštu vandeniu, po to etanolio, atvėsintu iki  $0^{\circ}\text{C}$  ir džiovina iki pastovaus svorio prie  $100^{\circ}\text{C}$ . Gauna 10 g 5-(1'-imidazolsulfonil)-benzimidazol-2-ilkarbamino metilo esterio (**VBŠ-180**). Išeiga - 93,6 %. Medžiaga skyla virš  $370^{\circ}\text{C}$  nesilydydama.

**4 Pavyzdys.** 5-sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino metilo esterio (VBŠ-118) gavimas.

A) Į maišomą į 5,45 g (0,0167 M) **Ia** ( $X=H$ ) suspensiją 100 ml sauso tetrahidrofurano  $20^{\circ}\text{C}$  temperatūroje leidžia greitą sauso amoniako srovę (4-gubą perteklių). Pilnai prisotinus reakcijos mišinį amoniaku, tirpiklį nuvaro vakuume, prideda 100 ml distiliuoto vandens, kruopščiai išmaišo ir filtruoja. Nuosėdas 3 kartus perplauna verdančiu vandeniu ir džiovina  $100^{\circ}\text{C}$  temperatūroje iki pastovaus svorio. Gauna 4 g 5-sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino metilo esterio (**VBŠ-118**). Išeiga - 86,1 %. Lyd. temp.-  $255^{\circ}\text{C}$ .

B) Į maišomą 5,45 g (0,0167 M) **IIa** (X=H) suspensiją 120 ml sauso dioksano 20 °C prideda 3,21 g (0,033 M) gerai susmulkinto amonio karbonato, lėtai pakelia temperatūrą iki (80 - 100 °C) ir maišo 3 val. Vykstant reakcijai amonio karbonatas skyla į anglies dioksidą ir amoniaką, kuriam reaguojant su **IIa** (X=H) susidaro 5-sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino metilo esteris (**VBŠ-118**). Išeiga - 4,2 g (91,4% nuo teorinės). Lyd. temp. 255 °C (sk.).

**5 Pavyzdys. 5-(1'-benzotriazolilsulfonil)-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (**VBŠ-189**) gavimas.**

Į 11,9 g (0,1M) benzotriazolo ir 15 g (0,227) absoliutaus piridino tirpalą 100 ml sauso dimetilformamido maišant sudeda 32,7 g (0,1M) **IIa** (X=H). Reakcijos mišinį maišo 20 °C 2,5 val. ir išpila į 1 litrą vandens su ledu. Iškritusias amorfines nuosėdas filtruoja, perplauna 3 kartus karštu vandeniu, atvėsintu iki 0 °C temperatūros etanolio ir džiovina 12 val. kambario temperatūroje, o po to 100 °C temperatūroje iki pastovaus svorio. Gauna 28 g (75,3 % nuo teorinės išeigos). Medžiaga skyla nesilydydama virš 300 °C.

**6 Pavyzdys. 5-heksilsulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (**VBŠ-219**) gavimas.**

100 ml dietilenglikolio dimetilo eterio ištirpina 16,1 g (0,1M) heksilamino acetato, prideda 36 g (0,32M) N-metilpiperidino. Į gautą tirpalą maišant prideda 32,7 g (0,1M) **IIa** (X=H), maišo 3 val. kambario temperatūroje ir lėtai sulašina 200 ml šalto distiliuoto vandens. Iškritusius smulkius baltus kristalus nusiurbia, perplauna dietilenglikolio ir vandens mišiniu (1:3), po to karštu distiliuotu vandeniu (penkis kartus po 100 ml). Džiovina 12 val. 100 °C temperatūroje ir gauna 31,97 g 5-heksilsulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (**VBŠ-219**) Išeiga - 90,2 % nuo teorinės. Lyd. temp. 335-8 °C (su sk.).

**7 Pavyzdys. 5-(1'-Morfolinosulfonil)benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (**VBŠ-120**) gavimas.**

2,57 g (0,01 M) 4-(1'-morfolinosulfonil)-1,2-fenilendiamino (Va,  $R_1 + R_2 =$  morfolino) 2,27 g (0,011 M) (VI.I), bei 0,03 g (0,00016 M) 4-metilbenzeno sulforūgšties mišinį 50 ml 1-propanolio virina 5 val., o po to leidžia atvėsti iki 15 °C.

Susidariusias nuosėdas filtruoja, perplauna kelis kartus šaltu 1-propanoliu, vėliau distiliuotu vandeniu ir džiovina 100 °C temperatūroje iki pastovaus svorio.

Gauna 2,19 g baltų miltelių - 5-(1'-morfolinosulfonil)benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ-120). Lyd. temp. 345-347 °C, išeiga - 64,5 % nuo teorinės.

**8 Pavyzdys. 5-Dimetilsulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ-169) gavimas.**

3,66 g (0,02 M) 4-(dimetilsulfamoil)-1,2-fenilendiamino (Vb,  $R_1, R_2 = \text{CH}_3$ )

3,11 g (0,021 M) N-monometoksikarbonil-S-metil-izotiokarbamido (VI.2), bei

1,5 ml (0,025 M) acto rūgšties mišinį 100 ml etanolio virina 6 val., ir palieka stovėti

kambario temperatūroje 12 val. Iškritusias per tą laiką kristalines nuosėdas filtruoja, perplauna šaltu etanolio, po to dar kelis kartus karštu dist. vandeniu ir džiovina iki pastovaus svorio 100 °C temperatūroje. Gauna 4,1 g (68,7 % nuo teorinės išeigos)

5-dimetilsulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ-169).

Lyd. temp. 278-280 °C (skylant).

**9 Pavyzdys. 5-Metil-6-(1'-morfolinosulfonil)-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ-191) gavimas.**

Maišo 10 g (0,1 M) techn. 77 %-inio kalcio cianamido ir 2,2 g kalcio oksido mišinį 85 ml vandens ir palaikant 35 °C temperatūrą sulašina 6 ml (0,078 M) chloroskruzdių rūgšties metilo esterio. Pamaišius 1 val., reakcijos mišinį atvėsina iki 5-10 °C, neutralizuoja 10 %-ine vandenilio chlorido rūgštimi iki pH=5 ir filtruoja. Gautą

N-metoksikarbonilkarbamino rūgšties nitrilą (VII) sumaišo su

24,12 g (0,065 M) 4-metil-5-(1'-morfolinosulfonil)-1,2-fenilendiamino tirpalu

100ml etanolio, parūgštinto 10 ml acto rūgšties. Mišinį virina 5 val. Iškritusias nuosėdas nufiltruoja, perplauna 3 kartus atšaldytu iki 0 °C temperatūros, po to

karštu distiliuotu vandeniu ir džiovina iki pastovaus svorio 100 °C temperatūroje.

Gauna 14,38 g (63,4 % nuo teorinės išeigos). Lyd. temp. 335-337 °C (skylant).

**10 Pavyzdys.** 5- N'- (hidroksilaminosulfonil)-benzimidazol-2-ilkarbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ-229) gavimas.

Į 3,63g (0,011 M) hidroksilamino bazės tirpalą 100 ml dioksano ir vandens mišinio (1:3) nedidelėmis porcijomis, maišant pridedama 32,6 g ( 0,01 M ) **VIII**.

Sulfochloridui reaguojant reakcijos mišinys šyla, todėl aušinama vandeniu su susmulkintu ledu ir palaikoma temperatūra 5 - 10 °C intervale. Sudėjus apie pusę sulfochlorido kiekio, į reakcijos mišinį suberiama 15 g malto  $\text{KHCO}_3$  ir pamaišoma iki nustos skirtis  $\text{CO}_2$  burbuliukai. Tada pabaigiamas sudėti sulfochloridas **VIII** ir intensyviai maišoma, kol pilnai ištirps visas **VIII**. Gautą tirpalą filtruoja, sukonzentruoja vakuume rotoriniu garintuvu iki 30 - 40 ml tūrio ir palieka stovėti 12-15 val. Iškritę smulkios kristalinės nuosėdos filtruojamos perplaunamos pradžioje dioksano - vandens (mišiniu), po to vandeniu, džiovinamos 30 - 40 °C temperatūroje.

Gaunama 21 g ( 67 % nuo teorinės išeigos) produkto su l. t. 279-282 °C (skylant).

Susintetintų naujų junginių fizikinių - cheminių savybių, sintezės išeigų ir spektrų duomenys pateikiami 1-5 lentelėse:

1 Lentelė. 5-Pakeistų sulfamoiilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterių (bendros formulės I ) fizikinių-cheminių savybių ir sintezės išeigų duomenys

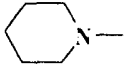
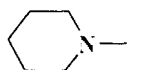
| Eil. Nr | Šifras  | Bruto formulė                                                   | Struktūra       |                                                 |                                                   |                                                   | Gauta metodu                   | Išeiga, % | Lyd. (sk.) temp. (°C) | R <sub>f</sub> * |
|---------|---------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|-----------|-----------------------|------------------|
|         |         |                                                                 | X               | R <sub>1</sub>                                  | N                                                 | R <sub>2</sub>                                    |                                |           |                       |                  |
| 1       | VBŠ-118 | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S  | H               | H                                               | H                                                 | H                                                 | 4 <sub>A</sub> ,4 <sub>B</sub> | 77; 74,2  | 250                   | 0,13             |
| 2       | VBŠ-119 | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                     | 2                              | 89,7      | 238-9                 | 0,68             |
| 3       | VBŠ-120 | C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | morfolino                                       |                                                   |                                                   | 2,7                            | 93,6; 65  | 345-7                 | 0,52             |
| 4       | VBŠ-121 | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | piperidino                                      |                                                   |                                                   | 2                              | 94,2      | 342-4                 | 0,64             |
| 5       | VBŠ-168 | C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | H                                               | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub>                                   | 4 <sub>A</sub>                 | 81,4      | 328-30                | 0,41             |
| 6       | VBŠ-169 | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | CH <sub>3</sub>                                 | CH <sub>3</sub>                                   | CH <sub>3</sub>                                   | 4 <sub>A</sub> ,8              | 79,8; 69  | 279-81                | 0,63             |
| 7       | VBŠ-171 | C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | CH <sub>3</sub>                                 | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | 2                              | 88,0      | 304-6                 | 0,60             |
| 8       | VBŠ-174 | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | H                                               | -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    | -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    | 2                              | 90,7      | 320-2                 | 0,55             |
| 9       | VBŠ-176 | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | H                                               | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | 2                              | 93,5      | 326-8                 | 0,54             |
| 10      | VBŠ-179 | C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                 | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                   | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                   | 2                              | 89,9      | 325-7                 | 0,69             |
| 11      | VBŠ-180 | C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S | H               | imidazolo                                       |                                                   |                                                   | 2                              | 67,8      | <370                  | 0,11             |
| 12      | VBŠ-182 | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | H                                               | CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2                              | 70,9      | 227-9                 | 0,60             |
| 13      | VBŠ-184 | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | H                                               | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                | CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                | 2                              | 77,8      | 308-9                 | 0,37             |
| 14      | VBŠ-187 | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S | H               | H                                               | -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | 2                              | 59,3      | 350-5                 | 0,60             |
| 15      | VBŠ-189 | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S | H               | benzo-                                          | -triazolo-                                        | -triazolo-                                        | 5                              | 69,8      | <300                  | 0,52             |
| 16      | VBŠ-191 | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | CH <sub>3</sub> | morfolino                                       |                                                   |                                                   | 2,9                            | 75,2; 63  | 334-7                 | 0,54             |
| 17      | VBŠ-192 | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> | -Cl             | piperidino                                      |                                                   |                                                   | 2                              | 69,7      | 346-50                | 0,64             |
| 18      | VBŠ-195 | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | CH <sub>3</sub>                                 | -CH <sub>2</sub> -C≡CH                            | -CH <sub>2</sub> -C≡CH                            | 3                              | 87,9      | 292-5                 | 0,53             |
| 19      | VBŠ-202 | C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>3</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | 2                              | 90,5      | 296-8                 | 0,75             |
| 20      | VBŠ-204 | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | izo-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>               | izo-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                 | izo-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                 | 2                              | 91,3      | 319-22                | 0,79             |
| 21      | VBŠ-205 | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | H                                               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | 2                              | 83,3      | 311-2                 | 0,29             |
| 22      | VBŠ-219 | C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | H                                               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>  | 6                              | 90,2      | 335-8                 | 0,70             |
| 23      | VBŠ-220 | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | H                                               | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                | 2                              | 82,8      | 307-8                 | 0,33             |
| 24      | VBŠ-229 | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S  | H               | H                                               | -OH                                               | -OH                                               | 2                              | 73,7      | 279-82                | 0,22             |
| 25      | VBŠ-266 | C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | H               | H                                               | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>  | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>  | 2                              | 92,1      | 255-7                 | 0,61             |

\* Naudotos Čekoslovakijos firmos "Kavalier" plonasluoksnės chromatografinės plokštelės; eliuentas: benzenas/dioksanas/CH<sub>3</sub>COOH (22:8:1).

2 Lentelė. 5-Pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterių (bendros formulės I) elementinės analizės duomenys

| Eil. Nr. | Preparato šifras | Brutto formulė                                                    | Rasta/Apskaičiuota, % |           |             |             |      |      |
|----------|------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|-------------|-------------|------|------|
|          |                  |                                                                   | C                     | H         | N           | S           | Cl   | Br   |
| 1        | VBŠ-118          | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S    | 40,07/39,99           | 3,97/3,73 | 20,71/20,73 | 11,46/11,86 | -    | -    |
| 2        | VBŠ-119          | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 47,62/47,84           | 5,81/5,56 | 17,47/17,17 | 9,57/9,82   | -    | -    |
| 3        | VBŠ-120          | C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 45,59/45,88           | 5,04/4,74 | 16,44/16,46 | 9,11/9,41   | -    | -    |
| 4        | VBŠ-121          | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 49,44/49,69           | 5,62/5,36 | 16,28/16,56 | 9,31/9,48   | -    | -    |
| 5        | VBŠ-168          | C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 42,33/42,25           | 4,27/4,25 | 19,68/19,71 | 11,19/11,28 | -    | -    |
| 6        | VBŠ-169          | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 44,11/44,29           | 4,75/4,73 | 18,60/18,78 | 10,68/10,75 | -    | -    |
| 7        | VBŠ-171          | C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 47,96/47,84           | 5,64/5,56 | 17,20/17,17 | 9,71/9,82   | -    | -    |
| 8        | VBŠ-174          | C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 53,50/53,32           | 4,27/4,47 | 15,57/15,55 | 8,73/8,90   | -    | -    |
| 9        | VBŠ-176          | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 50,98/51,12           | 5,66/5,72 | 15,95/15,90 | 8,88/9,10   | -    | -    |
| 10       | VBŠ-179          | C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 50,79/50,83           | 6,45/6,26 | 15,70/15,81 | 8,80/9,05   | -    | -    |
| 11       | VBŠ-180          | C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S   | 44,93/44,86           | 3,48/3,45 | 21,55/21,80 | 9,74/9,98   | -    | -    |
| 12       | VBŠ-182          | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 54,39/54,53           | 4,79/4,85 | 14,71/14,96 | 8,42/8,56   | -    | -    |
| 13       | VBŠ-184          | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 46,27/46,44           | 4,44/4,55 | 17,98/18,05 | 10,10/10,33 | -    | -    |
| 14       | VBŠ-187          | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S   | 42,33/42,10           | 4,28/4,12 | 16,14/16,37 | 9,40/9,37   | -    | -    |
| 15       | VBŠ-189          | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S   | 48,45/48,35           | 3,33/3,25 | 22,39/22,57 | 8,43/8,61   | -    | -    |
| 16       | VBŠ-191          | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 47,60/47,45           | 5,35/5,12 | 15,74/15,81 | 8,97/9,05   | -    | -    |
| 17       | VBŠ-192          | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S | 44,62/45,10           | 4,48/4,60 | 15,22/15,03 | 8,53/8,60   | 9,47 | 9,51 |
| 18       | VBŠ-195          | C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 48,36/48,44           | 4,43/4,38 | 17,40/17,38 | 9,78/9,95   | -    | -    |
| 19       | VBŠ-202          | C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 53,41/53,38           | 6,82/6,85 | 14,66/14,65 | 8,31/8,38   | -    | -    |
| 20       | VBŠ-204          | C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 53,50/53,38           | 6,70/6,85 | 14,57/14,65 | 8,23/8,38   | -    | -    |
| 21       | VBŠ-205          | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 46,20/46,15           | 5,22/5,16 | 17,88/17,94 | 10,02/10,26 | -    | -    |
| 22       | VBŠ-219          | C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 50,94/50,83           | 6,38/6,26 | 15,96/15,81 | 9,00/9,05   | -    | -    |
| 23       | VBŠ-220          | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 46,28/46,15           | 5,34/5,16 | 17,82/17,94 | 10,05/10,26 | -    | -    |
| 24       | VBŠ-229          | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S    | 38,04/37,76           | 3,71/3,52 | 19,33/19,57 | 11,00/11,20 | -    | -    |
| 25       | VBŠ-266          | C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S   | 49,39/49,40           | 5,87/5,92 | 16,49/16,46 | 9,24/9,42   | -    | -    |

**3 Lentelė. 5-Pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterių (bendros formulės I) BMR spektrų duomenys A. Junginių  $^{13}\text{C}$  spektrai**

| Eil. Nr. | Preparato šifras | $\text{R}_1\text{-N-R}_2$<br>I                                                               | Spektrų duomenys m.d.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.       | VBŠ-118          | H H                                                                                          | $\text{C}_9$ -52,67; $\text{C}_2$ -112,85; $\text{C}_5$ -114,15; $\text{C}_6$ -119,01; $\text{C}_1$ -131,70; $\text{C}_{18}$ -26; $\text{C}_4$ -139,76; $\text{C}_7$ -149,84; $\text{C}_8$ -155,33.                                                                                                                                                      |
| 2.       | VBŠ-119          | $^{11} \quad ^{10}$<br>$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{N-}$                                 | $\text{C}_{11}$ -14,24; $\text{C}_{10}$ -37,25; $\text{C}_9$ -52,89; $\text{C}_2$ -113,10; $\text{C}_5$ -114,1; $\text{C}_6$ -120,19; $\text{C}_1$ -132,18; $\text{C}_3$ -136,20; $\text{C}_4$ -139,95; $\text{C}_7$ -149,55; $\text{C}_8$ -156,55.                                                                                                      |
| 3.       | VBŠ-120          |             | $\text{C}_{10}$ -45,98; $\text{C}_9$ -52,74; $\text{C}_{11}$ -65,33; $\text{C}_2$ -114,14; $\text{C}_5$ -114,16; $\text{C}_6$ -120,79; $\text{C}_1$ -126,62; $\text{C}_3$ -136,70; $\text{C}_4$ -140,36; $\text{C}_7$ -149,70; $\text{C}_8$ -154,26.                                                                                                     |
| 4.       | VBŠ-121          | <br>$^{10}$ | $\text{C}_{12}$ -22,90; $\text{C}_{11}$ -24,73; $\text{C}_{10}$ -46,66; $\text{C}_9$ -52,71; $\text{C}_2$ -113,22; $\text{C}_5$ -113,72; $\text{C}_6$ -120,57; $\text{C}_1$ -127,85; $\text{C}_3$ -136,65; $\text{C}_4$ -140,30; $\text{C}_7$ -149,55; $\text{C}_8$ -154,33.                                                                             |
| 5.       | VBŠ-168          | $\text{CH}_3\text{NH-}$                                                                      | $\text{C}_{10}$ -28,65; $\text{C}_9$ -52,63; $\text{C}_2$ -113,10; $\text{C}_5$ -113,92; $\text{C}_6$ -154,30.                                                                                                                                                                                                                                           |
| 6.       | VBŠ-170          |                                                                                              | $\text{C}_1$ -131,77; $\text{C}_3$ -136,22; $\text{C}_4$ -139,50; $\text{C}_7$ -149,40; $\text{C}_8$ -154,30.                                                                                                                                                                                                                                            |
| 7.       | VBŠ-171          | $^{10} \quad ^{11} \quad ^{12}$<br>$\text{CH}_3\text{-N-CH}(\text{CH}_3)_2$<br>              | $\text{C}_{12}$ -26,60; $\text{C}_{11}$ -28,47; $\text{C}_{10}$ -47,74; $\text{C}_9$ -52,78; $\text{C}_2$ -112,76; $\text{C}_6$ -114,26; $\text{C}_6$ -119,82; $\text{C}_1$ -131,40; $\text{C}_3$ -136,01; $\text{C}_4$ -139,90; $\text{C}_7$ -149,40; $\text{C}_8$ -154,33.                                                                             |
| 8.       | VBŠ-172          | $^{10} \quad ^{11}$<br>$(\text{CH}_3)_3\text{C-NH-}$                                         | $\text{C}_{12}$ -19,36; $\text{C}_{10}$ -27,57; $\text{C}_{11}$ -43,11; $\text{C}_9$ -52,74; $\text{C}_2$ -113,43; $\text{C}_5$ -114,52; $\text{C}_6$ -119,86; $\text{C}_1$ -131,74; $\text{C}_3$ -136,33; $\text{C}_4$ -139,91; $\text{C}_7$ -149,44; $\text{C}_8$ -154,26.                                                                             |
| 9.       | VBŠ-179          | $^{12} \quad ^{11} \quad ^{10}$<br>$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-CH}_2)_2\text{N-}$         | $\text{C}_{10}$ -29,51; $\text{C}_9$ -52,60; $\text{C}_2$ -112,61; $\text{C}_5$ -114,52; $\text{C}_6$ -119,71; $\text{C}_1$ -132,10; $\text{C}_3$ -132,10; $\text{C}_3$ -136,30; $\text{C}_6$ -136,85; $\text{C}_4$ -139,30; $\text{C}_7$ -149,25; $\text{C}_8$ -154,41.                                                                                 |
| 10.      | VBŠ-180          | Imidazolil                                                                                   | $\text{C}_{12}$ -10,99; $\text{C}_{11}$ -21,60; $\text{C}_{10}$ -49,05; $\text{C}_9$ -52,74; $\text{C}_2$ -113,74; $\text{C}_5$ -114,56; $\text{C}_6$ -120,08; $\text{C}_1$ -132,00; $\text{C}_3$ -136,52; $\text{C}_4$ -140,14; $\text{C}_7$ -149,59; $\text{C}_8$ -154,37.                                                                             |
| 11.      | VBŠ-182          | $^{12} \quad ^{11}$<br>$\text{CH-NH-}$<br> <br>$\text{CH}_3$<br>$^{10}$                      | $\text{C}_9$ -52,86; $\text{C}_2$ -111,16; $\text{C}_5$ -112,87; $\text{C}_6$ -120,49; $\text{C}_{10}$ -120,68; $\text{C}_{11}$ -134,91; $\text{C}_{12}$ -136,66; $\text{C}_3$ -134,91; $\text{C}_4$ -136,67; $\text{C}_1$ -141,37; $\text{C}_7$ -148,54; $\text{C}_8$ -155,00.                                                                          |
| 12.      | VBŠ-187          | $^{12} \quad ^{11} \quad ^{10}$<br>$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O- CO-NH-}$                 | $\text{C}_{10}$ -23,46; $\text{C}_{11}$ -39,78; $\text{C}_9$ -52,82; $\text{C}_2$ -113,10; $\text{C}_5$ -113,92; $\text{C}_6$ -119,82; $\text{C}_{14}$ -126,13; $\text{C}_{15}$ -126,73; $\text{C}_{13}$ -128,11; $\text{C}_1$ -134,05; $\text{C}_3$ -135,80; $\text{C}_4$ -139,50; $\text{C}_{12}$ -143,87; $\text{C}_7$ -149,33; $\text{C}_8$ -154,48. |
| 13.      | VBŠ-191          |           | $\text{C}_{12}$ -10,16; $\text{C}_{11}$ -18,31; $\text{C}_9$ -53,91; $\text{C}_2$ -110,91; $\text{C}_5$ -112,76; $\text{C}_6$ -123,51; $\text{C}_1$ -128,86; $\text{C}_3$ -133,52; $\text{C}_4$ -137,82; $\text{C}_7$ -150,76; $\text{C}_8$ -151,82; $\text{C}_{10}$ -159,07.                                                                            |
| 14.      | VBŠ-192          |           | $\text{C}_{12}$ -20,51; $\text{C}_{10}$ -45,05; $\text{C}_9$ -52,63; $\text{C}_{11}$ -65,55; $\text{C}_2$ -116,20; $\text{C}_5$ -116,95; $\text{C}_6$ -126,84; $\text{C}_1$ -130,20; $\text{C}_3$ -134,00; $\text{C}_4$ -140,48; $\text{C}_7$ -149,55; $\text{C}_8$ -154,33.                                                                             |
|          |                  |                                                                                              | $\text{C}_{12}$ -23,16; $\text{C}_{11}$ -25,14; $\text{C}_{10}$ -46,10; $\text{C}_9$ -52,86; $\text{C}_2$ -116,91;                                                                                                                                                                                                                                       |
|          |                  |                                                                                              | $\text{C}_5$ -117,09; $\text{C}_6$ -123,18; $\text{C}_1$ -127,70; $\text{C}_3$ -139,70; $\text{C}_4$ -141,07; $\text{C}_7$ -150,37; $\text{C}_8$ -154,18.                                                                                                                                                                                                |

3 Lentelė (tęsinys)

| Eil. Nr. | Preparato šifras | $R_1-N-R_2$<br>I                                                          | Spektrų duomenys m.d.                                                                                                                                                                                     |
|----------|------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15.      | VBŠ-202          | $\begin{matrix} 13 & 12 & 11 & 10 \\ (CH_3CH_2CH_2CH_2)_2N- \end{matrix}$ | $C_{13}$ -13,53; $C_{12}$ -19,36; $C_{11}$ -30,37; $C_{10}$ -47,63; $C_9$ -52,71; $C_2$ -112,58; $C_5$ -113,63; $C_6$ -120,08; $C_1$ -131,66; $C_3$ -135,91; $C_4$ -139,66; $C_7$ -149,48; $C_8$ -154,33. |
| 16.      | VBŠ-204          | $\begin{matrix} 12 & 11 & 10 \\ (CH_3)_2CHCH_2)_2N- \end{matrix}$         | $C_{12}$ -19,99; $C_{11}$ -26,97; $C_9$ -52,71; $C_{10}$ -57,19; $C_2$ -113,29; $C_5$ -114,11; $C_6$ -120,23; $C_1$ -136,18; $C_4$ -139,88; $C_7$ -149,44; $C_8$ -154,29.                                 |
| 17.      | VBŠ-205          | $\begin{matrix} 12 & 11 & 10 \\ CH_3CH_2CH_2NH- \end{matrix}$             | $C_{12}$ -10,71; $C_{11}$ -21,81; $C_{10}$ -44,41; $C_9$ -52,56; $C_2$ -112,70; $C_5$ -113,81; $C_6$ -120,11; $C_1$ -133,57; $C_3$ -136,47; $C_4$ -130,57; $C_7$ -149,64; $C_8$ -154,66.                  |

4 Lentelė. 5-Pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterių  
(bendros formulės I) BMR spektrų duomenys. B. junginių  $^1\text{H}$  spektrai

| Eil.<br>Nr. | Preparato<br>šifras | X | $\text{R}_1$    | $\text{R}_2$                                     | PMR spektrų duomenys<br>(sausame DMSO- $\text{D}_6$ ) , m.d. |                                                                                                                       |                          |
|-------------|---------------------|---|-----------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|             |                     |   |                 |                                                  | CCH <sub>3</sub>                                             | Alifatinė dalis                                                                                                       | Aromatika                |
| 1.          | VBŠ-169             | H | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                  | 3,80<br>singl.                                               | 2,58<br>singl. CH <sub>3</sub>                                                                                        | 7,21-7,91<br>multipletas |
| 2.          | VBŠ-174             | H | H               | CH <sub>2</sub>                                  | 3,77<br>singl.                                               | 3,28<br>singl. CH <sub>2</sub>                                                                                        | 7,24-8,04<br>multipletas |
| 3.          | VBŠ-176             | H | H               |                                                  | 3,76<br>singl.                                               | 1,07 singl. cikle CH <sub>2</sub><br>1,48 singl. cikle CH <sub>2</sub><br>3,28 CH multipletas                         | 7,23-7,93<br>multipletas |
| 4.          | VBŠ-184             | H | H               | H <sub>2</sub> C=CH<br> <br>CH <sub>2</sub>      | 3,76<br>singl.                                               | 3,40 CH <sub>2</sub> multipletas<br>4,82-5,24<br>multipletas H <sub>2</sub> C=<br>5,39-5,83<br>multipletas CH         | 7,5-7,94 multipletas     |
| 5.          | VBŠ-188             | H |                 |                                                  | 3,73<br>singl.                                               | 2,68<br>singl. CH <sub>3</sub>                                                                                        | 7,13-8,22<br>singl.      |
| 6.          | VBŠ-189             | H |                 |                                                  | 3,76<br>singl.                                               |                                                                                                                       | 6,45-7,63<br>singl.      |
| 7.          | VBŠ-195             | H | CH <sub>3</sub> | HC≡C-CH <sub>2</sub>                             | 3,77<br>singl.                                               | 2,69 CH <sub>3</sub><br>singl.<br>3,03 HC=tripletas<br>J=6,1<br>3,96 CH <sub>2</sub><br>dubletas<br>J=2,4             | 7,41-7,83 multipletas    |
| 8.          | VBŠ-219             | H | H               | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>  | 3,72<br>singl.                                               | 0,77 CH <sub>3</sub> tripletas<br>J=5,2<br>1,12 CH <sub>2</sub> multipletas<br>2,66 CH <sub>2</sub> H multipletas     | 7,06-7,99<br>multipletas |
| 9.          | VBŠ-220             | H | H               | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH               | 3,77<br>singl.                                               | 0,93 CH <sub>3</sub> dubletas<br>J=6,343,20 CH multipletas                                                            | 7,32-7,87 multipletas    |
| 10.         | VBŠ-229             | H | H               | OH                                               | 3,79<br>singl.                                               |                                                                                                                       | 7,4-7,92 multipletas     |
| 11.         | VBŠ-240             | H | H               | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> | 3,78<br>singl.                                               | 0,82 CH <sub>3</sub> tripletas<br>J=5,75<br>1,21 CH <sub>2</sub> multipletas<br>2,67 CH <sub>2</sub> H<br>multipletas | 7,20-7,86<br>multipletas |
| 12.         | VBŠ-266             | H | H               | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>  | 3,78<br>singl.                                               | 0,84 CH <sub>3</sub> tripletas<br>J=6,5<br>1,23 CH <sub>2</sub> multipletas<br>2,72 CH <sub>2</sub> H multipletas     | 7,28-7,58<br>multipletas |

**5 Lentelė.** 5-Pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterių  
(bendros formulės I) infraraudonojo diapazono virpesių spektrų duomenys

| Nr. | Šifras  | X | R <sub>1</sub>                | R <sub>2</sub>                          | -NH-                 | Alkilas              | -CO-         | -SO <sub>2</sub> | Kiti                                                                 |
|-----|---------|---|-------------------------------|-----------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------|------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 1.  | VBŠ-118 | H | H                             | H                                       | 3355<br>3300<br>3230 | 2920<br>2960         | 1695         | 1325<br>1161     |                                                                      |
| 2.  | VBŠ-119 | H | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>           | 3395                 | 2970<br>1920<br>1870 | 1720         | 1325<br>1145     |                                                                      |
| 3.  | VBŠ-120 | H |                               | morfolino                               | 3380                 | 2955<br>2855         | 1710         | 1345<br>1158     |                                                                      |
| 4.  | VBŠ-121 | H |                               | piperidino                              | 3380                 | 2940<br>2528         | 1695         | 1330<br>1156     |                                                                      |
| 5.  | VBŠ-168 | H | H                             | CH <sub>3</sub>                         | 3376<br>3301         | 2960<br>2925         | 1700         | 1324<br>1156     |                                                                      |
| 6.  | VBŠ-169 | H | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>                         | 3380                 | 2955<br>2930         | 1690         | 1335<br>1145     |                                                                      |
| 7.  | VBŠ-170 | H |                               | heksameti-<br>lenimino                  | 3325                 | 2925<br>2850         | 1736         | 1324<br>1149     |                                                                      |
| 8.  | VBŠ-171 | H | CH <sub>3</sub>               | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH      | 3390                 | 2960<br>2920         | 1710         | 1325<br>1145     | 1370, 1380<br>charakt.<br>dubl.                                      |
| 9.  | VBŠ-172 | H | H                             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C       | 3350<br>3278         | 2974<br>2925<br>2855 | 1713         | 1318<br>1139     | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub><br>1397, 1370<br>charakt.<br>dubl. |
| 10. | VBŠ-174 | H | H                             | anilino                                 | 3360<br>3250         | 2950<br>2920<br>2850 | 1714         | 1340<br>1140     | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                    |
| 11. | VBŠ-176 | H | H                             |                                         | 3362<br>3253         | 2925<br>2850         | 1711         | 1319<br>1138     |                                                                      |
| 12. | VBŠ-179 | H | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>           | 3380                 | 2965<br>2920<br>2880 | 1725         | 1330<br>1145     |                                                                      |
| 13. | VBŠ-180 | H |                               | imidazolo                               | 3385<br>3233         | 2965<br>2925         | 1734         | 1304<br>1156     | 3110,<br>imidazolas                                                  |
| 14. | VBŠ-182 | H | H                             |                                         | 3333<br>3292         | 2950<br>2920<br>2848 | 1710         | 1320<br>1147     |                                                                      |
| 15. | VBŠ-184 | H | H                             | H <sub>2</sub> C=CH-<br>CH <sub>2</sub> | 3335<br>3270         | 2965<br>2925<br>2860 | 1702         | 1323<br>1158     | 3085, 3016<br>dviguba<br>jungtis                                     |
| 16. | VBŠ-187 | H | H                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCO       | 3398<br>3230         | 2960<br>2925         | 1760<br>1638 | 1320<br>1137     |                                                                      |

5 Lentelė. (tęsinys) Junginių (bendrosios formulės I) infraraudonojo diapazono spektrų duomenys

| Nr. | Šifras  | X               | R <sub>1</sub>                                             | R <sub>2</sub>                                             | -NH-         | Alki-<br>las                 | -CO- | -SO <sub>2</sub> | Kiti                                                                               |
|-----|---------|-----------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 17. | VBŠ-188 | H               |                                                            |                                                            | 3370         | 2950<br>2925<br>2850         | 1730 | 1367<br>1145     | 1310<br>S-CH <sub>3</sub>                                                          |
| 18. | VBŠ-189 | H               |                                                            |                                                            | 3360         | 2950<br>2920                 | 1728 | 1306<br>1144     |                                                                                    |
| 19. | VBŠ-191 | CH <sub>3</sub> |                                                            |                                                            | 3390         | 2965<br>2920<br>2855         | 1710 | 1345<br>1155     |                                                                                    |
| 20. | VBŠ-192 | Cl              |                                                            |                                                            | 3370         | 2935<br>2840                 | 1732 | 1338<br>1142     | 1086 Cl                                                                            |
| 21. | VBŠ-195 | H               | CH <sub>3</sub>                                            | HC=C-CH <sub>2</sub>                                       | 3345         | 3290<br>2965<br>2926<br>2825 |      |                  | 2115<br>triguba<br>jungtis                                                         |
| 22. | VBŠ-202 | H               | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                              | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                              | 3350         | 2955<br>2930<br>2880         | 1720 | 1320<br>1140     |                                                                                    |
| 23. | VBŠ-204 | H               | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH<br> <br>CH <sub>2</sub> | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH<br> <br>CH <sub>2</sub> | 3354         | 2960<br>2924<br>2868         | 1723 | 1332<br>1149     | 1385, 1370<br>charakt.<br>dubletas<br>(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH           |
| 24. | VBŠ-205 | H               | H                                                          | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>            | 3332<br>3280 | 2965<br>2930<br>2875<br>2850 | 1713 | 1322<br>1151     |                                                                                    |
| 25. | VBŠ-219 | H               | H                                                          | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>            | 3337<br>3278 | 2960<br>2936<br>2868         | 1713 | 1324<br>1148     |                                                                                    |
| 26. | VBŠ-220 | H               | H                                                          | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH                         | 3360<br>3273 | 2965<br>2926                 | 1711 | 1326<br>1138     | 1386, 1372<br>charakt.<br>dubletas<br>CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub><br>3450 OH |
| 27. | VBŠ-229 | H               | H                                                          | OH                                                         | 3326<br>3236 | 2960<br>2920<br>2855         | 1712 | 1337<br>1156     |                                                                                    |
| 28. | VBŠ-240 | H               | H                                                          | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub>           | 3350<br>3290 | 2965<br>2928<br>2865         | 1718 | 1328<br>1163     |                                                                                    |
| 29. | VBŠ-266 | H               | H                                                          | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>            | 3335<br>3280 | 2860<br>2926                 | 1714 | 1323<br>1149     |                                                                                    |

Pastaba: visi spektrai užrašyti presuotose KBr tabletėse spektrofotometru "Specord 75 IR" ("Carl Zeiss Jena", VDR).

## 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 9 lentelėje.

Naujų junginių antihelmininis aktyvumas buvo ištirtas su šunimis, vištomis, avimis. Antihelminčio aktyvumo tyrimams 10-15 kg svorio šunys buvo eksperimentiškai užkrėsti *Echinococcus granulosus* protoskoleksais po 2000 kiekvienam individualiai.

Po 7 dienų užkrėstiems šunims įvesdavo tiriamųjų junginių vandenines suspensijas, stabilizuotas emulgatoriumi Twin-80, dozuojant po 150 mg/kg individualiai. Po 5 dienų gyvūnai buvo užmušti, o junginių efektyvumas įvertintas, lyginant likusių helmintų skaičių kontroliniuose ir bandomuosiuose gyvūnuose (8 lentelė).

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 vandeniu, tokiu būdu atskiriant žuvusius parazitus ir juos suskaičiuojant.

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

Duomenys pateikti 6 lentelėje, rodo, kad siūlomi nauji junginiai yra aktyvūs prieš askaridžių invaziją viščiukams. Pažymėtina, kad šie preparatai parodė aukštą intensyvią efektyvumą vištų askaridinės atveju, naudojant dozę 100 mg / kg, tuo tarpu, kai žinomas prototipas -mebendazolas- aukštu aktyvumu nepasižymi. Antihelminčių 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. Antihelminčio aktyvumo nustatymui, praėjus 7 ir 10 dienų po preparatų įvedimo, atlikdavo helmintoovoskopinius tyrimus.

Bandymų ant ėriukų, spontaniškai užkrėtų skrandžio-žarnyno trakto strongiliatais duomenys pateikiami 8 lentelėje.

Avių strongiliatozių atveju aukštas antihelminčinis aktyvumas išaiškintas preparatams naudojant juos dozėje 20 mg/kg gyvo svorio, tuo metu, kai prototipas -mebendazolas- parodė aukštą aktyvumą, tik 100 mg/kg dozėje.

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

**6 Lentelė.** 5-pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbaminio rūgščių metilo esterių antihelminntinis aktyvumas prieš *Ascaridia galli* (100 mg/kg dozėje) su viščiukais

| Eil.<br>Nr. | Preparato šifras | Intensyvumo efektyvumas, % |
|-------------|------------------|----------------------------|
| 1           | VBŠ-118          | 80,0                       |
| 2           | VBŠ-119          | 100,0                      |
| 3           | VBŠ-120          | 100,0                      |
| 4           | VBŠ-121          | 100,0                      |
| 5           | VBŠ-169          | 80,0                       |
| 6           | VBŠ-171          | 58,3                       |
| 7           | VBŠ-174          | 44,4                       |
| 8           | VBŠ-179          | 87,5                       |
| 9           | VBŠ-180          | 62,5                       |
| 10          | VBŠ-187          | 61,5                       |
| 11          | VBŠ-191          | 100,0                      |
| 12          | VBŠ192           | 100,0                      |
|             | BMK analogas     | 41,67*                     |

\* Vienkartinio įvedimo dozė 150 mg/kg

**7 Lentelė.** 5-pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterių antihelmininis aktyvumas prieš *Echinococcus granulosus* su šunimis

| Preparato šifras | Dozė mg/kg | Intensyvumo efektyvumas, % |
|------------------|------------|----------------------------|
| VBŠ-121          | 150        | 100                        |
| VBŠ-168          | 150        | 77,3                       |
| VBŠ-169          | 150        | 79,9                       |
| VBŠ-184          | 150        | 99,5                       |
| VBŠ-205          | 150        | 79,7                       |
| VBŠ-219          | 150        | 68,6                       |
| VBŠ-226          | 150        | 63,0                       |
| VBŠ-255          | 150        | 99,5                       |
| VBŠ-266          | 150        | 63,0                       |
| VBŠ-359          | 150        | 100                        |
| VBŠ-360          | 150        | 66,9                       |
| VBŠ-363          | 150        | 98,6                       |
| VBŠ-365          | 150        | 96,1                       |
| BMK*             | 150        | 0                          |

**8 Lentelė.** 5-pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterių antihelmininis aktyvumas prieš avių virškinamojo trakto strongiliatus

| Eil. Nr. | Preparato šifras | Dozė mg/kg | Vidutinis helmintų kiaušinėlių kiekis 1 kg fekalijų |            | Intensyvumo efektyvumas, % |
|----------|------------------|------------|-----------------------------------------------------|------------|----------------------------|
|          |                  |            | Iki įvedimo                                         | Po įvedimo |                            |
| 5        | VBŠ-168          | 20         | 398,2                                               | 0          | 100                        |
| 9        | VBŠ-176          | 20         | 433,8                                               | 234,6      | 45,8                       |
| 13       | VBŠ-184          | 20         | 241,8                                               | 28,4       | 88,5                       |
| 15       | VBŠ-189          | 20         | 177,7                                               | 21,3       | 88,2                       |
| 18       | VBŠ-195          | 20         | 903,1                                               | 362,7      | 59,8                       |
| 21       | VBŠ-205          | 20         | 603,2                                               | 6,1        | 99,0                       |
| 22       | VBŠ-219          | 20         | 476,4                                               | 113,8      | 76,2                       |
| 23       | VBŠ-220          | 20         | 64,0                                                | 0          | 100                        |
| 24       | VBŠ-229          | 20         | 192,0                                               | 14,2       | 92,2                       |
| 3        | VBŠ-120          | 25         | 549,0                                               | 5,0        | 99,1                       |
| 6        | VBŠ-169          | 25         | 699,0                                               | 57,5       | 91,8                       |
| 10       | VBŠ-179          | 25         | 1134,0                                              | 48,0       | 95,8                       |
| 12       | VBŠ-182          | 25         | 291,0                                               | 57,0       | 80,4                       |
| 19       | VBŠ-202          | 25         | 236,0                                               | 17,0       | 92,8                       |
| 20       | VBŠ-204          | 25         | 953,0                                               | 9,0        | 99,1                       |
|          | BMK analogas*    |            |                                                     |            |                            |

\*Palyginimo analogas BMK įvestas du kartus doze 150 mg/kg, duoda 90-100 %-inę efektyvumą, taigi, pagal dozę yra apie 6 kartus mažiau aktyvus.

**9 Lentelė. 5-pakeistų sulfamoilbenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esterių  
toksiškumo  
tyrimai su žiurkėmis**

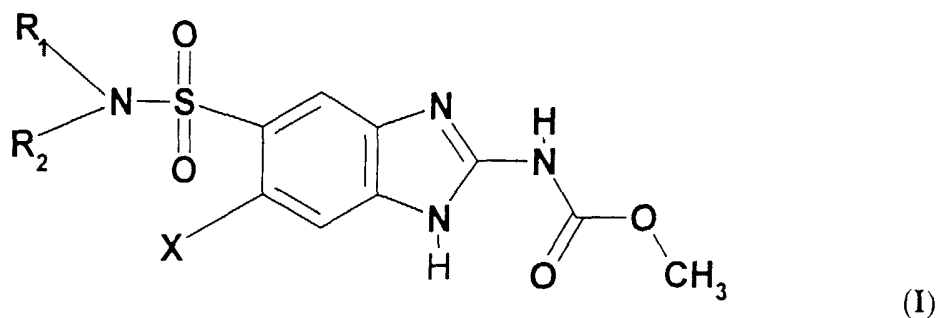
| Eil.<br>Nr. | Preparato šifras | Dozė, mg/kg<br>(peroraliai) | Nukrypimai nuo<br>fiziologinės<br>normos | Gyvūnų žuvimas po<br>preparato įvedimo |
|-------------|------------------|-----------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1           | VBŠ-118          | 4000                        | Nepastebėta                              | 0                                      |
| 2           | VBŠ-119          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 3           | VBŠ-120          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 4           | VBŠ-121          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 5           | VBŠ-168          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 6           | VBŠ-169          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 7           | VBŠ-171          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 8           | VBŠ-174          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 9           | VBŠ-176          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 10          | VBŠ-179          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 11          | VBŠ-180          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 12          | VBŠ-182          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 13          | VBŠ-184          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 14          | VBŠ-187          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 15          | VBŠ-189          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 16          | VBŠ-191          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 17          | VBŠ-192          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 18          | VBŠ-195          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 19          | VBŠ-202          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 20          | VBŠ-204          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 21          | VBŠ-205          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 22          | VBŠ-219          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 23          | VBŠ-220          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 24          | VBŠ-229          | "-                          | "-                                       | 0                                      |
| 25          | VBŠ-266          | "-                          | "-                                       | 0                                      |

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

Atlikti tyrimai rodo, kad 5-pakeisti sulfonilaminobenzimidazol-2-ilkarbamino rūgščių metilo esteriai - yra netoksiški preparatai, turi aukštą antihelmintinį aktyvumą.

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

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



kurioje

X - H, halogenas, alkilas ( $C_1 - C_4$ );

$R_1$  ir  $R_2$  - H, OH,  $NH_2$ , alkilas, alkenilas arba alkinilas ( $C_1 - C_{20}$ ),  $R_1$  ir  $R_2$  - gali turėti vienodas reikšmes, taip pat galimos visos įmanomos  $R_1$  ir  $R_2$  pakaitų kombinacijos;

$R_1$  ir  $R_2$ - kartu gali sudaryti sotų aliciklinį fragmentą ( $C_1 - C_7$ ), arba aromatinį ciklą, turintį nuo vieno iki trijų azoto atomų, tokį kaip piridinas, pirimidinas, imidazolas, benzotriazolas.

$R_1$  ir  $R_2$  kartu su struktūroje (I) esančiu N gali sudaryti bendros struktūros fragmentą (II):



kuriame  $R_3$ -reiškia H arba alkilą ( $C_1 - C_4$ ),

kai Q – aromatinis fragmentas, turintis nuo vieno iki trijų azoto atomų, pavyzdžiui piridinas, pirimidinas, imidazolas, benzotriazolas arba aliciklinis fragmentas, arba Q -  $COOH, COOR_3$ , kai  $n = 0 - 4$ .

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

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