



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 02 03 (P. 229 498)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 82 09 13

Opis patentowy opublikowano: 1986 10 15

Int. Cl⁸

A01N 43/52
C07D 235/26



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Środek ektopasożytoobójczy oraz sposób wytwarzania nowych soli benzimidazolin

1

Przedmiotem wynalazku jest środek ektopasożytoobójczy oraz sposób wytwarzania nowych soli benzimidazolin.

Zwalczanie pasożytów zwierzęcych jest znanym i wciąż aktualnym problemem techniki gospodarki zwierzęcej, przy czym znaczna część kręgowców stałocieplnych jest dotknięta lub podatna na atak takich pasożytów jak owady wolnolatające, pasożyty zewnętrzne (ektopasożyty) poruszające się po zwierzęciu, pasożyty zewnętrzne wgryzające się w ciało zwierzęcia oraz pasożyty większe, takie jak robaki. Szczególnie szkodliwe są owady i pasożyty typu roztoczy żywiące się tkankami żywymi zwierząt gospodarskich, przy czym należą do nich pasożyty wszystkich zwierząt ważnych z punktu widzenia ekonomicznego, takich jak przeżuwacze i ssaki jednożołądkowe oraz drób, a także pasożyty zwierząt towarzyszących np. psów i kotów.

Jakkolwiek dokonano pewnego postępu w zwalczaniu pasożytów (patrz, np. opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 980 786, który ujawnia zastosowanie pewnych pochodnych benzimidazolu) istnieje potrzeba znalezienia skutecznych sposobów zwalczania wyżej opisanych pasożytów.

Odkryto obecnie grupę soli benzimidazolin, które są szczególnie skutecznymi substancjami pasożytoobójczymi oraz które do pewnego stopnia wykazują właściwości chwastobójcze i owadobójcze.

2

Środek ektopasożytoobójczy zawierający te związki oraz sposób ich wytwarzania stanowią przedmiot wynalazku.

Środek ektopasożytoobójczy według wynalazku zawiera substancję czynną i środek pomocniczy, a cechą tego środka jest to, że jako substancję czynną zawiera 0,1–99% wagowych soli benzimidazolin o ogólnym wzorze 1, w którym $R^{n(+)}$ oznacza kation o wartościowości n , przy czym n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 3, R^1 oznacza atom chlorowca lub grupę trójfluorometylową, R^2 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, a R^3 oznacza atom wodoru, atom fluoru lub grupę fluoroalkilową o 1–3 atomach węgla, a zawartość środka pomocniczego wynosi 99,9–1% wagowego.

Korzystna jest grupa związków o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom bromu, atom chloru lub grupę fluorometylową, R^2 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R^3 oznacza atom wodoru, atom fluoru, grupę dwufluorometylową lub grupę trójfluorometylową, a R oznacza atom sodu, potasu, litu, srebra lub wapnia, grupę amonową lub podstawioną grupę amoniową pochodzącą z aminy organicznej o zasadowości równej lub większej od zasadowości amoniaku.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe sole benzimidazolin o ogólnym wzorze 1, w którym $R^{n(+)}$, R^1 , R^2 , R^3 i n mają wyżej podane znaczenie, a cechą sposobu według wynalazku jest

to, że sól benzimidazolu o ogólnym wzorze 2, w którym $R^{n(+)}$, R^1 , R^2 i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R^3OH , w którym R^3 ma wyżej podane znaczenie.

Anion we wzorze 1 przedstawia się jako anion z protonem w pozycji 1 pierścienia imidazolu. Fachowiec łatwo stwierdzi, że w rzeczywistości proton nie jest związany z żadnym atomem azotu, jak to przedstawia schemat i należy uważać, że sposobem według wynalazku wytwarza się związki zawierające obie postacie anionu.

Przemianę soli benzimidazolu o wzorze 2 w związek o wzorze 1 realizuje się łatwo w temperaturze 0–150°C, przy czym dogodnie prowadzi się reakcję w temperaturze pokojowej. Ilości reagentów nie mają znaczenia, jakkolwiek w reakcji biorą udział ich ilości równomolowe. Reakcję prowadzi się dogodnie w odpowiednim obojętnym rozpuszczalniku organicznym, zwykle z nadmiarem reagentu R^3OH .

Sól benzimidazolu o wzorze 2 łatwo wytwarza się z odpowiedniego benzimidazolu o wzorze 3 poddając go reakcji z odpowiednią zasadą.

Tak więc sole o wzorze 1 najdogodniej wytwarza się poddając reakcji związek o wzorze 3 z reagentem R^3OH w obecności zasady, przy czym w solach tych R oznacza kation stosowanej zasady. Stosuje się te same warunki jak w reakcji soli benzimidazolu o wzorze 2 ze związkiem o wzorze R^3OH .

Związek benzimidazolu o wzorze 3 można łatwo wytworzyć z odpowiedniej N^1 -2,2-dwufluoroalkanoilo/-o-fenilenodwuaminy o wzorze 4. Cyklizację N^1 -2,2-dwufluoroalkanoilo/-o-fenilenodwuaminy do pochodnej benzimidazolu prowadzi się łatwo w warunkach zasadowych.

Tak więc inny zgodny z wynalazkiem sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na tym, że N^1 -2,2-dwufluoroalkanoilo/-o-fenilenodwuaminę o wzorze 4 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R^3OH w obecności zasady, otrzymując produkt, w którym R oznacza kation stosowanej zasady. Stosuje się te same warunki reakcji jak w przypadku reakcji benzimidazolu lub soli benzimidazolu z reagentem R^3OH .

Powyższe sposoby są zwykle odpowiednie bez względu na to jaką sól (R) chce się otrzymać. Jednakże czasami korzystnie otrzymuje się daną sól z innej soli. Przemianę taką prowadzi się stosując znany tok postępowania.

Sole benzimidazolu stanowiące materiały wyjściowe do otrzymywania związków o wzorze 1 są znanymi związkami mogącymi zawierać wodę z krystalizacji. Fakt, że związki o wzorze 1 są związkami innymi można udowodnić za pomocą spektroskopii w podczerwieni. Związki o wzorze 1 w odróżnieniu od odpowiednich hydratów dehydrobenzimidazolu wykazują istnienie grupy OH związanej kowalencyjnie z węglem, co uwiadamia się w postaci ostrego piksu w zakresie 3600–3700 cm^{-1} w przypadku pewnych form krystalicznych oraz w postaci pasma płaskiego w zakresie 3300–3600 cm^{-1} w przypadku innych form krystalicznych. Powyższych pasm nie obserwuje się w przypadku

widm odpowiednich dehydrobenzimidazoli. Jeżeli związki o wzorze 1 lub dehydrobenzimidazole zawierają wodę z krystalizacji, jest ona widoczna jako płaskie pasmo przy około 3400 cm^{-1} oraz średnie pasmo przy około 1665 cm^{-1} . Widma porównywalnych związków znanych oraz związków o wzorze 1 podają trzy figury rysunku omawiane w przykładzie II.

W przypadku podstawionych soli amoniowych o wzorze 1 rodzaj aminy organicznej nie ma znaczenia dopóki jest ona dostatecznie zasadowa. Można stosować każdą aminę organiczną, która wykazuje zasadowość równą lub większą od zasadowości amoniaku. Stała K_b amoniaku wynosi $1,79 \times 10^{-5}$ (CRC Handbook of Chemistry and Physics, wydanie 56 (1975–6)), tak więc odpowiednia jest każda amina organiczna o równej lub większej zasadowości. Zwykle grupami związków wykazującymi odpowiednią zasadowość są alkiloaminy, cykloalkiloaminy, alkilenopoliaminy, aryloalkiloaminy i aminy heterocykliczne. Tak więc odpowiednimi zasadami są metyloamina, dwumetyloamina, trójmetyloamina, metyldwuetyloamina, etyloamina, dwuetyloamina, trójetyloamina, n -propyloamina, dwu - n -propyloamina, trój- n -propyloamina, n -amiloamina, cykloheksyloamina, piperidyna, pirolidyna, N -metylopirolidyna, dwuizopropyloamina, etylenodwuamina, czterometyldwuamina, etanoloamina, benzyloamina, izobutyloamina i dwu - n -butyloamina.

Korzystnymi solami są sole o wzorze 1, w których R^1 oznacza atom chloru lub grupę trójfluorometylową, zwłaszcza grupę trójfluorometylową, R^2 oznacza atom wodoru,

Związki o wzorze 1 wykazują pewne właściwości chwastobójcze i można je stosować do zwalczania wzrostu niepożądanego roślinności. Związki te wykazują działanie chwastobójcze przy zastosowaniu ich w ilości 0,12–8,9 kg/ha. Związki o wzorze 1 wykazują również pewne właściwości owadobójcze, w związku z czym można je stosować do zwalczania różnych gatunków owadów. Stosując prawidłowo dobrane ilości powyższych związków w celu uniknięcia fitotoksyczności, można je stosować do zwalczania określonych gatunków owadów na roślinach uprawnych. Zwykle działanie owadobójcze wykazują roztwory zawierające związki o wzorze 1 o stężeniu 10–1000 części na milion.

Jakkolwiek, jak stwierdzono powyżej, związki o wzorze 1 wykazują właściwości owadobójcze i chwastobójcze, główne zainteresowanie tymi związkami wiąże się z ich właściwościami ektopasożyto-bójczymi. Jako środki ektopasożyto-bójcze związki o wzorze 1 podaje się stałocięplnym zwierzętom gospodarskim w celu zwalczania owadów i pasożytów typu roztoczy. Związki przenikają do ciała zwierząt gospodarskich, toteż pasożyty, których są żywicielami zjadają toksyczną ilość związku i w ten sposób są zwalczane.

Pasożytnicze owady i roztocza są bardzo liczne i należą do nich gatunki wysysające krew i mięsożerne, a także gatunki, które są pasożytami w ciągu całego cyklu życiowego lub jedynie części ich cyklu życiowego np. tylko w postaci larw lub

tylko jako osobniki dorosłe. Przykładowymi gatunkami są następujące pasożyty:

Pasożyty koni: mucha *Tabanus* spp., mucha *Stomoxys calcitrans*, mucha *Simulium* spp., wesz *Haematopinus asini*, roztoczek *Sarcoptes scabiei*, roztoczek *Psoroptes equi*, mucha *Gasterophilus intestinalis*, larwa muchy *Gasterophilus nasalis*, larwa muchy *Gasterophilus haemorrhoidalis*.

Pasożyty bydła: mucha *Haematobia irritans*, wesz *Bovicola bivittatus*, wesz *Haematopinus eurysternus*, wesz *Linognathus vituli*, mucha *Glossina* spp., mucha *Stomoxys calcitrans*, mucha *tabanus* spp., roztoczek *Demodex bovis*, roztoczek *Psoroptes* spp., kleszcz *Boophilus microplus*, kleszcz *Amblyomma maculatum*, kleszcz *Amblyomma americanum*, kleszcz *Otobius megnini*, kleszcz *Dermacentor andersoni*, mucha *Hypoderma lineatum*, mucha *Hypoderma bovis*, larwa *Callitroga hominivorax*, pluskwa *Reduvius* spp., komar *Culiseta inornata*.

Pasożyty świń: wesz *Haematopinus suis*, pchła *Dermatophilus penetrans*.

Pasożyty owiec i kóz: wesz *Haematopinus ovis*, wesz *Linognathus pedalis*, kleszcz *Melophagus ovinus*, roztoczek *Psoroptes ovis*, mucha *Oestrus ovis*, mucha *Lucilia sericata*, mucha *Phormia regina*, robak *Callitroga macellaria*.

Pasożyty drobiu: pluskwa *Cimex lectularius*, pchła *Echidnophaga gallinacea*, kleszcz *Argas persicus*, roztoczek *Dermanyssus gallinae*, roztoczek *Knemidodectes mutans*, roztoczek *Knemidodectes gallinae*.

Pasożyty psów: mucha *Tabanus* spp., mucha *Stomoxys calcitrans*, roztoczek *Sarcoptes scabiei*, roztoczek *Demodex canis*, pchła *Ctenocephalis canis*, kleszcz *Dermacentor variabilis*, kleszcz *Rhipicephalus sanguineus*.

Jakkolwiek wymienione wyżej pasożyty przypisano poszczególnym żywicielom to w rzeczywistości często atakują one również inne zwierzęta.

Ilość, czas i sposób skutecznego podawania środków według wynalazku różni się znacznie. Środki te można podawać w ciągu całego życia żywiciela lub jedynie w okresie ataku pasożytów. Zwykle w celu skutecznego zwalczania pasożytów podaje się związki o wzorze I w ilości 0,1–15, korzystnie 1,0–10 mg/kg. Często optymalna ilość związku wynosi 5–7,5 mg/kg.

Środki według wynalazku stosuje się w postaciach ułatwiających podawanie zwierzętom gospodarskim. Związki można formować z fizjologicznie dopuszczalnym środkiem pomocniczym, który może stanowić każda substancja ułatwiająca uzyskanie działania ektopasożytoobójczego związków o wzorze I, zasadniczo nietoksyczna wobec żywicieli będących kręgowcami stałocieplnymi. Środkiem pomocniczym może być rozpuszczalnik, obojętny rozcieńczalnik, środek powierzchniowo czynny, środek tworzący zawiesinę, itp. Związki o wzorze I można formować w postaciach typowych do podawania doustnego, takie jak płyny, tabletki, kapsułki, a również jako roztwory do iniekcji lub zawiesiny do wstrzykiwania podskórnego, skórno, dootrzewnowego, śródmięśniowego lub dożylnego.

Dla pewnych zastosowań środki według wynalazku dogodnie formuje się jako składnik typowe-

go pożywienia zwierząt. W tym celu środkowi według wynalazku nadaje się najpierw postać przedmieszki, w której jest on rozproszony w ciekłym lub specjalnym stałym nośniku. Przedmieszka może zawierać związek w ilości 4,6–23 g/kg. Z kolei z przedmieszki sporządza się paszę stosując tradycyjne mieszanie.

Ponieważ zwierzę gospodarskie jest narażone na atak pasożytów w dużej części swego życia, korzystnie środki według wynalazku podaje się w postaci podtrzymującej ich uwalnianie w ciągu pewnego okresu czasu. Typowym sposobem jest zastosowanie podłoża, które w sposób fizyczny hamuje rozpuszczanie, przy czym podłożem to jest woskowatym ciałem półstałym, takim jak woski pochodzenia roślinnego lub glikol polietylenowy o dużym ciężarze cząsteczkowym. Podtrzymanie uwalniania związków według wynalazku można również osiągnąć poprzez zastosowanie wszczepu, takiego jak z kauczuku zawierającego krzem.

Związki o wzorze I można również formować z podłożem kopolimerycznym, takim jak otrzymane z około 60–95% kwasu mlekowego i około 40–5% kwasu glikolowego. Kopolimery takie wytwarza się poddając kondensacji kwas mlekowy i kwas glikolowy w obecności dającego łatwo się usunąć katalizatora polimerizacji. Katalizatorem takim może być silnie kwasowa żywica jonowymienne w postaci kulek lub podobnie twardych struktur, które można łatwo usunąć przez odsączenie lub innym sposobem. Szczególnie korzystnymi katalizatorami polimerizacji są handlowo dostępne silnie kwasowe żywice jonowymienne takie jak Amberlite IR-118(H), Dowex HCR-W (dawniej Dowex 50W), Duolite C-20, Amberlyst 15, Dowex MSC-1, Duolite C-25D, Duolite ES-28 oraz silnie kwasowe żywice jonowymienne. Katalizator dodaje się do mieszaniny około 60–95 części wagowych kwasu mlekowego i 40–5 części wagowych kwasu glikolowego. Ilość stosowanego katalizatora nie ma znaczenia dla polimerizacji, ale zwykle dodaje się go w ilości 0,01–20,0 części wagowych w stosunku do całkowitej wagi połączonych kwasów mlekowego i glikolowego. Polimerizację prowadzi się na ogół bez rozpuszczalnika, jakkolwiek w razie potrzeby można stosować rozpuszczalniki organiczne takie jak dwumetylosulfotlenek lub N,N-dwumetyloformamid. Reakcję polimerizacji prowadzi się zwykle w układzie reakcyjnym wyposażonym w chłodnicę pozwalającą na zbieranie i usuwanie wytworzonej wody, a także ułatwiającą usunięcie tworzących się ewentualnie produktów ubocznych takich jak laktyd czy glikolid. Reakcję polimerizacji prowadzi się na ogół w podwyższonej temperaturze około 100–250°C i w tej temperaturze najczęściej jest ona zasadniczo zakończona w ciągu około 3–172 godzin, zwykle w ciągu około 48–96 godzin. Najkorzystniej reakcję można prowadzić pod zmniejszonym ciśnieniem co tym bardziej ułatwia usunięcie tworzącej się wody i produktów ubocznych. Otrzymany kopolimer łatwo wyodrębnia się poprzez odsączenie stopionej mieszaniny reakcyjnej np. poprzez sito druciane w celu usunięcia zasadniczo całkowitej ilości silnie kwasowego jonowymiennego katalizatora. Alternatyw-

nie mieszaninę reakcyjną można oziębić do temperatury pokojowej a następnie rozpuścić w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym takim jak dwuchlorometan lub aceton, po czym przesączyć typowym sposobem w celu usunięcia nierozpuszczalnej w rozpuszczalniku silnie kwasowej żywicy jonowymiennej. Kopolimer wyodrębnia się usuwając rozpuszczalnik z przesączu np. za pomocą odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem. Dalsze oczyszczanie kopolimeru można prowadzić w razie potrzeby poprzez ponowne rozpuszczenie kopolimeru w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym oraz przesączając mieszaninę, przy czym w razie potrzeby można stosować pomocnicze materiały filtracyjne.

Kopolimery, które wytwarza się w wyżej opisanym sposobie mają zwykle logarytmiczną liczbę lepkościową mierzoną w chloroformie około 0,08–0,30 (mierzoną typową techniką za pomocą viskozymetru Ubbelohde, w którym czas wycieku chloroformu wynosi 51 sekund w temperaturze 25°C) i masę cząsteczkową około 6000–35000. Korzystny jest kopolimer, który składa się z 60–90% wagowych kwasu mlekowego i 40–10% wagowych kwasu glikolowego, i który ma logarytmiczną liczbę lepkościową około 0,10–0,25. Bardziej korzystny jest kopolimer, który składa się z 70–80% wagowych kwasu mlekowego i 30–20% wagowych kwasu glikolowego i ma logarytmiczną liczbę lepkościową około 0,13–0,23 a masę cząsteczkową około 15000–30000.

Związki o wzorze 1 można formować wyżej opisanymi kopolimerami lub innymi środkami podtrzymującymi ich uwalnianie stosując znane sposoby. W jednym ze sposobów kopolimer i związek o wzorze 1 rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, który następnie usuwa się. Otrzymane ciało stałe można zmielić, a następnie podawać np. jako kapsułki lub inne postacię dogodną do podawania doustnego. W innym ze sposobów związki o wzorze 1 i kopolimer najpierw rozpuszcza się w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, po czym usuwa się rozpuszczalnik. Następnie mieszaninę kopolimeru i związku o wzorze 1 topi się i wylać na pręty o średnicy około 1,0–10,0 mm. Pręty można pociąć na kawałki o długości, która po wszczęciu pręta zwierzęciu, dostarcza pożądaną dawkę związku ektopasożytoobójczego według wynalazku w ciągu wymaganego okresu. Preparaty związku o wzorze 1 z wyżej opisanymi kopolimerami mogą zawierać również inne środki pomocnicze.

Zastosowanie środków według wynalazku przedstawiają następujące próby.

Próba I. Ocena działania związków o wzorze 1 jako substancji owadobójczych.

Podczas tej próby każdy badany związek rozpuszczano w mieszaninie acetonu z etanolem w stosunku 1:1 zawierającej niewielką ilość Toximul R i Toximul S (mieszanina sulfonii/związek niejonowy wyprodukowana przez Stephan Chemical Company, Northfield, Illinois). Następnie roztwór rozcieńczono wodą destylowaną do stężenia 1000 części na milion badanego związku. Mniejsze stężenia preparatów otrzymano rozcieńczając porcję roztwo-

ru o stężeniu 1000 części na milion wodą destylowaną zawierającą 225 mg Toximul R i 125 mg Toximul S na litr.

Analizy dokonano na chrząszczy *Epilachna varivestis*, larwie motyla *Prodenia eridania*, roztoczu *Tetranychus urticae* i musze *Diptera domestica*. Poniżej przedstawiono sposoby badań dla każdego gatunku.

A: Próba na chrząszczy *Epilachna varivestis*.

Tę próbę przeprowadzono na larwach *Epilachna varivestis* Mulsant, rząd Coleoptera, rodzina Coccinellidae w drugiej wylinkce. Nieprzepoczwarzone larwy o znormalizowanym rozmiarze zebrano do tej próby z płytek zawierających strąki fasoli Bountiful, na których wyrosły, i umieszczono na plastikowych płytkach Petriego o rozmiarach 100×20 mm w celu przeprowadzenia prób. W jednej próbie stosowano pięć larw.

Do każdej próby użyto dwa 4–6-dniowe podstawowe liście zielonej fasoli Bountiful (powierzchnia liścia około 39 cm²). Dla każdego związku przeprowadzono dwie próby. Na górne i dolne powierzchnie liści rozpylono około 8–10 ml badanego preparatu zawierającego 1000 części na milion (0,1%) badanego związku. Rozpylenie dokonano za pomocą specjalnego rozpylacza De Vilbiss nr 5004 z urządzeniem odcinającym dopływ nr 631 skonstruowanym przez De Vilbiss Company, Toledo, Ohio. Dyszę rozpylacza trzymano w odległości 30–45 cm od liści, ciśnienie wynosiło 34,5–41,4 Pa. Rozpylacz przemyto acetonem po rozpyleniu każdego związku. Rośliny pozostawiono do wyschnięcia. Następnie z roślin obcięto liście i umieszczono je na płytkach Petriego zawierających larwy chrząszcza. Na każdej płytce umieszczono niewielki kawałek wilgotnej waty celulozowej, żeby uchronić liście przed zwiędnięciem.

Na dwóch liściach rozpylono 5 ml preparatu zawierającego 500 części na milion (0,05%) preparatu Malathion [0,0-dwumetylo-S-/1,2-dwukarbotoksyetylo/dwutiofosforan] jako odnośnika. Na dwóch liściach rozpylono preparat zawierający wodę, rozpuszczalnik i emulgator w celu dokonania ślepej próby. Dwa liście pozostawiono bez rozpylania.

Po upływie 4 dni dokonano obliczenia śmiertelności oraz zanotowano ilość zjedzonych liści. Larwy umierające policzono jako umarłe. W przypadku wątpliwości czy larwa jest żywa czy umierająca ukłuto ją igłą i jeżeli zauważono znaczne poruszenie uważano ją za żywą.

B. Próba na *Spodoptera eridania*.

Próbie tę przeprowadzono na larwach motyla *Spodoptera eridania* Cramer, rząd Lepidoptera, rodzina Noctuidae między 2 i 3 wylinką. Jednakowe larwy (3 wylinka) około 1–1,2 cm długości zebrano ręcznie z płytek zawierających fasolę Henderson i umieszczono na plastikowych płytkach Petriego.

Zastosowano ten sam tok postępowania jak opisano wyżej w przypadku chrząszcza z tym, że jako odnośnika użyto 5 ml preparatu zawierającego 100 części na milion (0,01%) DDT [1,1,1-tróchloro-2,2-bis(p-chlorofenyl)etanu].

C. Próba na roztoczu *Tetranychus urticae*.

Próbe tę przeprowadzono na poczwarkach i dorosłych osobnikach *Tetranychus urticae* (Koch), rząd Acarina, rodzina Tetranychidae. Próbe przeprowadzono stosując rośliny dyni Blue Hubbard 5 wyrosłe na wermikulicie (stopień izolacji nr 1) w 140 gramowych plastikowych naczyniach Dixie. Z 10 każdej rośliny usunięto jeden liść pozostawiając je w naczyniach. Podczas prób powtórnych w każdym naczyniu pozostawiono dwie rośliny a podczas prób początkowych jedną. Każdy liść zakazano pasażerami umieszczając na nim liść fasoli trójlistnej zakażony roztoczem. Zakażone rośliny trzymano w naczyniach w ciągu 1 dnia, następnie rozpylono na nie do zawilgocenia preparat zawierający 1000 części na milion badanego związku stosując rozpylacz De Vilbiss i ciśnienie 34,5—41,4 Pa. Próby powtórne przeprowadzono przy stężeniu 100 części badanego związku na milion. Wyniki odczytano po upływie 4 dni po dokonaniu prób. Jako próbki kontrolne pozostawiono 20 dwie zakażone rośliny, na które nie rozpylono badanego związku. Na dwóch roślinach jako na odnośnikach rozpylono preparat zawierający 750 części na milion galekronu [monochlorowodorek N-4-chloro-o-tolilo/-N,N-dwumetyloformamidyny].

D. Próba kontaktowa na *Musca domestica*.

Próbe tę przeprowadzono na 4-dniowych dorosłych osobnikach *Musca domestica* (Linne), rząd 30 Diptera, rodzina Muscidae.

Klatki hodowlane z 4-dniowymi dorosłymi muchami umieszczono w zimnym pokoju i trzymano tam w ciągu 1 godziny w temperaturze 1,7—4,5°C w celu ich ochłodzenia tak, aby muchy można było przenieść do klatek próbnych. Do każdej klatki próbnej przeniesiono około 100 much używając małej szufelki. Nierdzewne stalowe klatki próbne miały 12,7 cm średnicy i 4,4 cm głębokości, nierdzewne stalowe dno z siatki i usuwalną szczelnie dopasowaną pokrywę z siatki. Mały otwór w bocznej ścianie zamykano z wyjątkiem momentów 35 kiedy do klatki wprowadzano knot w celu dostarczenia pokarmu lub wody.

W każdej klatce rozpylono 5 ml badanego preparatu zawierającego 1000 części na milion badanego związku stosując rozpylacz De Vilbiss pod ciśnieniem powietrza 34,5 Pa. Dyszę rozpylacza 5 trzymano w odległości 84 cm od wierzchu klatki. Po rozpyleniu klatki pozostawiono do wyschnięcia.

Po upływie 2 godzin od rozpylenia policzono padłe muchy, po czym muchom dostarczono pokarm i wodę wprowadzając w otwór w ścianie 12 cm 10 niebielony knot Fibre Flex Supreme (rozmiar 41/82 cm) wyprodukowany przez Sackner Products, Inc., Grand Rapids, Michigan. Klatkę umieszczono w ten sposób, że knot zwisał do miski z 5% 15 roztworem cukru w wodzie.

Dla każdego badanego związku wykonano jedną próbę. Jedną klatkę, w której nie rozpylono preparatu trzymano jako klatkę kontrolną, w jednej wykonano ślepą próbę, a w jednej rozpylono 20 preparat zawierający 50 części na milion (0,005%) DDT jako odnośnika.

Po upływie 24 godzin od rozpylenia policzono śmiertelność. W klatkę lekko uderzono. Wszystkie muchy, które nie latały lub nie szły z dna klatki 25 uważano za umarłe lub umierające. Muchy umierające uważano za nieżywe.

Dla wszystkich badanych gatunków stosowano następujący układ klasyfikacji:

Klasyfikacja	% śmiertelności
0	0
1	1—50
2	51—99
3	100

Jeżeli zjedzono mniej niż połowę liści ustalono następującą procentową spożycia:

Klasyfikacja	
0	nie zjedzono żadnego liścia
1	zjedzono 1—50% liści

Wyniki podano w tablicy 1.

Tablica 1
Ośłona przeciwko owadom i roztoczom

Związek z przykładowym nr	Dawka w częściach na milion	Chrząszcz <i>Epilachna varivestis</i>		Larwa motyla <i>Prodenia eridania</i>		Roztacz <i>Tetranychus urticae</i>	Mucha <i>Diptera domestica</i>	
		żołądek	pożywienie	żołądek	pożywienie		próba kontaktowa	martwe
II	1000	3	0	0	—	3	—	—
		3	1	0	—	—	—	—
II	1000	3	—	—	—	3	3	1
		3	—	—	—	3	—	—
II	100	3	0	—	—	3	—	—
		3	0	—	—	3	—	—
V	1000	3	—	3	1	3	—	—
		3	—	2	1	—	—	—

Próba II. Ocena oddziaływania badanych związków wobec świnek morskich.

Oceniano wybrane związki o wzorze 1 na działanie przeciwko larwom muchy plujki *Phormia regina* i przeciwko dorosłej musze domowej *Musca domestica*. W trakcie tych ocen badany związek podawano każdej z dwóch świnek morskich płci męskiej ważących około 400–1000 g. Podawanie realizowano drogą pozajelitową, związek formowano w oleju sezamowym. Po upływie 24 godzin po podaniu związku od świnek morskich pobrano krew. Wyodrębniono porcję surowicy i żywiono nią larwy muchy plujki oraz dorosłe muchy domowe. Do próby na musze plujce 10 ml surowicy umieszczono w probówce z knotem, na którym umieszczono 50 larw muchy plujki. Przykrytą probówkę poddano inkubacji w temperaturze 27°C w ciągu 24 godzin, po którym to czasie określono skuteczność badanego związku jako procentową śmiertelność larw muchy plujki wyrażoną jako przeciętną śmiertelność w próbie i przedstawioną zgodnie z następującą skalą klasyfikacji:

Klasyfikacja	% śmiertelności
0	brak śmiertelności
1	śmiertelność 50%
2	śmiertelność 51 — 75%
3	śmiertelność 76 — 90%
4	śmiertelność 91 — 99%
5	śmiertelność 100%

Procentową śmiertelność określono oddzielnie dla każdej świnki morskiej.

Tablica 2

Związek z przykładowym nr	Dawka w mg/kg	Klasyfikacja skuteczności	
		larwy muchy plujki	dorosłe muchy domowe
VII	50	Przy każdej dawce obie świnki morskie padły	
	25		
	10	0	1
	10	5	5
VI	10	5	5
	10	5	5
	5	5	5
	5	Obie świnki morskie padły	
IV	10	Obie świnki morskie padły	
	5		
	5	5	5
	5	5	5
V	5	0	1
	5	0	1
	1	0	1
	1	0	1
VIII	20	Obie świnki morskie padły	
	5		
	5	5	5
	5	5	5

Do próby z dorosłą muchą domową do nasycenia knotu użyto 10 ml surowicy, po czym knot umieszczono na płytce Petriego. Na płytce umieszczono 25 oziębionych much domowych, a następnie płytkę poddano inkubacji w ciągu 24 godzin w temperaturze 27°C i przy 50% wilgotności względnej. Po upływie 24 godzin określono skuteczność badanego związku ustalając przeciętną śmiertelność w próbie i podając ją zgodnie z tą samą skalą jak wyżej.

Wyniki badań podano w tablicy 2.

Próba III. Ocena działania soli sodowej 2-hydroksy-2,6-bis/trójsfluorometylo/-4-nitrobenzimidazoli podawanej cielakowi drogą wstrzykiwania śródmięśniowego.

W tej próbie użyto cielęcia płci męskiej ważącego 230 kg. Związek z przykładu IV, sól sodową 2-hydroksy-2,6-bis/trójsfluorometylo/-4-nitrobenzimidazoli, połączony z wodą podano drogą wstrzykiwania śródmięśniowego w okolice lędźwi w ilości 11,50 mg (5 mg/kg) przy czym całkowita objętość preparatu wynosiła 2,5 ml.

Następnie obserwowano cielę i regularnie określano skuteczność leczenia przeciwko larwom muchy plujki i dorosłej musze domowej. Skuteczność oceniano w sposób opisany w poprzedniej próbie. Oprócz tego regularnie określano stężenie związku we krwi. Ponadto u zwierzęcia kontrolnego, cielęcia płci męskiej ważącego 128 kg badano stężenie związku we krwi i określano skuteczność według sposobu jak dla zwierzęcia leczonego. Wyniki podaje tablica 3.

Próba IV. Ocena działania soli sodowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluorometylo/-4-nitro-6-/trójsfluorometylo/- benzimidazoli podawanej cielakom drogą wstrzykiwania dożylnego.

Użyto grupę trzech cieląt każde ważące około 220 kg. Związek z przykładu II, sól sodową 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluorometylo/-4-nitro-6-/trójsfluorometylo/-benzimidazoli rozpuszczono w wodzie destylowanej i otrzymany roztwór podawano drogą wstrzykiwania dożylnego. Ilość podawanego preparatu rosła w trakcie przeprowadzania oceny od 0,5 do 1,5 mg/kg wagi ciała, przy czym każdą dawkę podawano w ciągu 5 dni (z wyjątkiem dawki 1,5 mg/kg, którą podawano w ciągu 6 dni).

Każdego dnia w trakcie oceny tuż przed wstrzyknięciem preparatu od każdego cielęcia pobierano krew. Określano stężenie związku we krwi oraz oceniano skuteczność działania związku przeciwko dorosłym muchom domowym i larwom muchy plujki stosując sposób opisany w próbie II. Skuteczność działania podano w inny sposób, bo jako procent zabitych larw muchy plujki oraz dorosłych much domowych. W pewnych dniach pobrano próbki krwi w różnych okresach po wstrzyknięciu i wykonano dodatkowe badanie krwi. Wyniki podaje tablica 4.

Próba V. Ocena działania soli sodowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluorometylo/-4-nitro-6-/trójsfluorometylo/-benzimidazoli podawanej cielakom drogą wlewu szyjnego.

Tablica 3

Zwierzę	Dni/godziny od rozpo- częcia próby	Stężenie we krwi części na million	Skuteczność (wyrażona stosunkiem żywe/martwe)			
			odczyt do 6 godzin		odczyt do 24 godziny	
			dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki	dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki
Badane	0/0	0	—	—	29/1	40/0
Badane	0/6	18,2	28/2	0/50	0/30	0/50
Badane	0/12	35,5	27/3	0/45	0/30	0/45
Kontrolne	0/12	0	—	—	—	—
Badane	0/18	45,8	24/6	0/40	0/30	0/40
Kontrolne	0/18	0	—	—	—	—
Badane	1/0	32,9	—	—	0/33	0/50
Kontrolne	1/0	0	30/0	—	30/0	50/0
Badane	2/0	28,6	—	—	0/27	0/50
Kontrolne	2/0	0	30/0	—	24/6	40/6
Badane	3/0	23,3	—	—	0/26	0/50
Kontrolne	3/0	—	30/0	35/0	30/0	35/0
Badane	4/0	12,0	—	—	0/29	0/50
Kontrolne	4/0	0	35/0	30/0	35/0	30/0
Badane	5/0	15,0	—	—	0/26	0/45
Kontrolne	5/0	0	25/0	30/0	25/0	30/0
Badane	6/0	12,2	24/6	—	0/30	0/50
Kontrolne	6/0	0	30/0	35/0	27/3	35/0
Badane	7/0	8,9	30/0	—	2/20	4/51
Kontrolne	7/0	0	30/0	—	30/0	35/0
Badane	8/0	6,6	25/0	—	5/23	5/40
Kontrolne	8/0	0	25/0	—	24/1	35/0
Badane	9/0	5,2	25/0	—	2/19	5/45
Kontrolne	9/0	0	30/0	—	30/0	35/0
Badane	10/0	5,9	27/0	—	1/18	5/45
Kontrolne	10/0	0	25/0	—	23/2	30/0
Badane	11/0	5,0	25/0	—	3/22	5/30
Kontrolne	11/0	0	30/0	—	25/5	30/0
Badane	12/0	3,5	—	—	5/21	10/40
Kontrolne	12/0	0	—	—	35/0	40/0
Badane	13/0	2,1	—	—	10/15	40/0
Kontrolne	13/0	0	—	—	28/2	40/0
Badane	14/0	1,8	—	—	13/10	40/0
Kontrolne	14/0	0	—	—	—	—
Badane	15/0	2,3	—	—	13/12	40/0
Kontrolne	15/0	0	—	—	—	—
Badane	16/0	1,8	—	—	13/11	40/0
Kontrolne	16/0	0	—	—	—	—
Badane	17/0	1,6	—	—	13/10	40/0
Kontrolne	17/0	0	—	—	48/9	40/0
Badane	18/0	1,0	—	—	15/9	40/0
Kontrolne	18/0	0	—	—	33/0	40/0

Tablica 4

Dawka (kg/kg)	Dni/minuty po iniekcji	Stężenie we krwi części na milion			% skuteczności Numer zwierzęcia					
		986	987	991	986		987		991	
					dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki	dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki	dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki
0,50	0	NDR	NDR	NDR	0	0	0	0	0	0
0,50	1	1,6	1,8	2,0	50	40	73	33	84	40
0,50	2	2,6	2,8	3,3	100	100	100	100	90	100
0,50	3	3,5	3,9	4,2	100	100	100	100	100	100
0,50	4	5,1	6,0	5,6	100	100	100	100	100	100
0,75	5/0	4,5	4,9	5,6	100	100	100	100	100	100
	5/10	9,5	10,1	9,3						
	5/60	9,1	8,9	9,6						
	5/180	8,9	8,1	8,4						
	5/360	9,5	8,1	8,4						
0,75	6/0	5,4	5,6	6,0	100	100	100	100	100	100
	6/60	10,0	8,9	9,6						
0,75	7/0	6,3	6,7	6,6	100	100	100	100	100	100
	7/60	9,9	9,9	10,1						
0,75	8/0	6,8	8,0	7,3	100	100	100	100	100	100
	8/60	12,3	10,5	10,5						
0,75	9/0	6,5	6,7	7,3	100	100	100	100	100	100
	9/60	11,4	9,2	12,5						
1,0	10/0	8,7	8,3	9,9	100	100	100	100	100	100
	10/10	15,2	14,3	16,8						
	10/60	16,5	13,5	16,1						
	10/180	14,6	12,8	15,0						
	10/360	13,6	13,3	14,6						
1,0	11/0	10,6	9,3	11,9	100	100	100	100	100	100
	11/60	17,1	15,8	17,3						
1,0	12/0	12,4	10,4	12,9	100	100	100	100	100	100
	12/60	19,0	14,9	17,9						
1,0	13/0	13,8	9,8	11,7	100	100	100	100	100	100
	13/60	13,6	16,7	17,4						
1,0	14/0	13,9	10,2	11,6	100	100	100	100	100	100
	14/60	20,1	16,5	17,7						
1,5	15/0	14,3	11,6	12,6	100	100	100	100	100	100
	15/10	26,5	27,2	22,9						
	15/60	23,1	21,2	21,2						
	15/180	20,6	18,4	20,6						
	15/360	20,4	18,2	18,7						
1,5	16/0	17,1	15,6	14,6	100	100	100	100	100	100
	16/60	27,4	25,6	23,9						
1,5	17/0	20,2	16,9	15,3	100	100	100	100	100	100
	17/60	28,3	25,1	24,5						
1,5	18/0	23,2	16,8	17,1	100	100	100	100	100	100
	18/60	31,5	25,4	24,1						
1,5	19/0	21,6	16,5	17,8	100	100	100	100	100	100
	19/60	32,4	24,3	24,2						
1,5	20/0	22,5	17,2	17,9	100	100	100	100	100	100
	20/60	23,3	25,1	28,1						
brak	21/0	19,8	16,2	18,1	100	100	100	100	100	100
brak	22/0	11,1	10,1	12,3	100	100	100	100	100	100
brak	23/0	6,8	5,6	7,4	90	100	86	100	95	100
brak	24/0	4,1	3,7	5,2	50	100	38	100	78	100
brak	25/0	2,9	2,2	3,5	21	60	20	40	55	100
brak	26/0	1,6	1,2	2,4	34	75	9	0	35	50

Tablica 5

Dni/godziny od rozpoczęcia próby	Zwierzę nr 988 (141 kg) Zamierzona dawka 0,66 mg/kg/dzień*				Zwierzę nr 552 (223 kg) Zamierzona dawka 0,66 mg/kg/dzień			
	stężenie części na milion	dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki	rzeczy- wista dawka	stężenie części na milion	dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki	rzeczy- wista dawka
0	0,0	5	0		0,0	16	0	
0/1	0,0	5	0		0,0	9	0	
0/2	0,3	10	0		0,3	13	0	
0/4	0,6	14	0		0,6	16	0	
0/8	1,2	40	50		1,3	33	25	
1/0	3,3	100	100	0,69	3,2	100	100	0,69
1/8	3,5	100	100		4,0	100	100	
2/0	4,0	100	100	0,69	5,5	100	100	0,69
2/8	4,1	100	100		5,1	100	100	
3/0	5,3	100	100	0,69	8,2	100	100	0,68
4/0	6,0	100	100	0,72	10,6	100	100	0,71
5/0	6,9	100	100	0,68	11,8	100	100	0,67
5/8	6,8	100	100		13,4	100	100	
6/0	7,1	100	100	0,69	15,7	100	100	0,69
6/8	7,5	100	100		13,7	100	100	
7/0	7,6	100	100	0,70	14,2	100	100	0,70
7/8	6,4	100	100		14,9	100	100	
8/0	6,9	100	100	0,69	16,9	100	100	0,69
8/8	5,7	100	100		16,2	100	100	
9/0	5,8	100	100	0,70	16,7	100	100	0,70
9/8	5,7	100	100		17,3	100	100	
10/0	4,8	100	100		17,3	100	100	
11/0**	3,7	100	100		15,1	100	100	
12/0	3,7	100	100		14,0	100	100	
13/0	1,6	100	100		11,3	100	100	

*) Zwierzę nr 988 otrzymało faktycznie średnią dawkę dzienną 0,697 mg/kg, zwierzę nr 552 średnią dawkę dzienną 0,691 mg/kg.

**) Wlewanie przerwano 10 dnia rano.

Przeprowadzono trzy kolejne próby podając codziennie cielętom roztwór związku z przykładu II, soli sodowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/-benzimidazolin w wodzie destylowanej drogą wlewu szyjnego. Jak opisano w poprzedniej próbie pobrano próbki krwi i analizowano stężenie związku oraz skuteczność działania przeciwko dorosłym muchom domowym i larwom muchy plujki. Wynik podano w tablicach 5-7.

Próba VI. Ocena działania soli sodowej 2-hydroksy-2,6-bis/trójfluorometylo/-4-nitrobenzimidazolin podawanej cielęciu podskórnie w pastylkach.

Związek z przykładu IV, sól sodową 2-hydroksy-2,6-bis/trójfluorometylo/-4-nitrobenzimidazolin oceniano jako środek pasożyto-bójczy przy podawaniu w postaci pastylek wszczepionych w ucho cielęcia oznaczonego jako zwierzę nr 106. Związek uformowano w tabletki o grubości około 0,32 cm. Do ucha cielęcia o wadze 215 kg wszczepiono 14 tabletek co odpowiadało dawce około 5 mg/kg. Po upływie 1 dnia i 6 godzin po wszczepieniu zauważono pewne obrzmienie. Dwóm innym cielętom podano drogą wstrzykiwania śródmięśniowego wodne roztwory soli sodowej 2-hydroksy-2,6-bis/trójfluo-

rometylo/-4-nitrobenzimidazolin w dawce 5 lub 7,5 mg/kg wagi ciała zwierzęcia (zwierzęta odpowiednio 119 i 121). Cielę 121 było martwe drugiego dnia. Drugiemu cielęciu oznaczonemu numerem 123 podano 7 dnia drogą wstrzykiwania śródmięśniowego wodny roztwór soli sodowej 2-hydroksy-2,6-bis/trójfluorometylo/-4-nitrobenzimidazolin, następnie zwierzę pozostawiono do końca próby. Podczas trwania próby utrzymywano również zwierzę kontrolne.

Okresowo pobierano próbki krwi i analizowano stężenie związku we krwi oraz skuteczność działania związku w sposób opisany w poprzednich próbach. Wyniki podano w tablicy 8.

Próba VII. Ocena działania soli sodowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/-benzimidazolin podawanej cielętom w tabletkach drogą podskórną.

Związek z przykładu II, sól sodową 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/-benzimidazolin uformowano w tabletki każdą zawierającą 85 mg związku.

Tabletki te wszczepiono w obszar prawego barku dwóm cielętom ważącym odpowiednio 400 i 373 kg co dostarczało związek w dawce około 5 mg/kg (zwierzęta odpowiednio nr 651 i 1511). In-

Tablica 6

Ocena 2

Stężenie we krwi i % skuteczności

c.d. tablicy 6

Dni/godziny od rozpo- częcia próby	Zwierzę nr 872 (100 kg)			
	Zamierzona dawka 0,66 mg/kg/dzień*			
	stężenie części na milion	dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki	rzeczy- wista dawka
1	2	3	4	5
0/0	NDR	17	0	
0/2	NDR	20	0	
0/4	0,4	20	0	
0/8	0,7	25	0	
1/0	2,4	100	100	0,66
1/8	3,6	100	100	
2/0	4,5	100	100	0,69
2/8	5,2	100	100	
3/0	6,7	100	100	0,67
3/8	6,1	100	100	
4/0	7,4	100	100	0,65

	1	2	3	4	5
	5	6	7	8	9
5/0	8,1	100	100	0,62	
6/0	8,4	100	100	0,70	
6/8	6,7	100	100		
7/0	7,0	100	100	0,68	
7/8	7,8	100	100		
8/0	7,6	100	100	0,67	
8/8	7,4	100	100		
9/0	8,9	100	100	0,65	
9/8	7,8	100	100		
10/0**	6,2	100	100	0,66	
11/0	4,5	100	100	0	
12/0	2,9	100	100	0	
13/0	2,0	75	80	0	
14/0	1,3	39	25	0	

*) Zwierzę otrzymało faktycznie średnią dawkę dzienną 0,665 mg/kg.

**) Wlewanie zakończono w końcu 10 dnia.

Tablica 7

Ocena 3

Stężenie we krwi i % skuteczności

Dni/godziny od rozpo- częcia próby	Zwierzę nr 002 (196 kg)			Zwierzę nr 988 (196 kg)		
	Zamierzona dawka 0,25 mg/kg/dzień			Zamierzona dawka 0,25 mg/kg/dzień		
	stężenie części na milion	dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki	stężenie części na milion	dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki
1	2	3	4	5	6	7
0/0	NDR	16	0	NDR	20	0
0/1	0,4	5	0	0,0	16	0
0/2	0,5	5	0	0,0	20	0
0/4	0,7	24	0	0,5	32	0
0/8	0,7	27	0	0,6	32	0
1/0	1,6	36	0	0,9	33	0
2/0	3,7	100	100	3,2	100	100
3/0	4,9	100	100	5,2	100	100
3/8	4,0	100	100	5,2	100	100
4/0	4,8	100	100	6,6	100	100
4/8	4,4	100	100	6,0	100	100
5/0	4,1	100	100	7,3	100	100
5/8	3,6	100	100	6,9	100	100
6/0	3,6	100	100	7,9	100	100
6/8	2,0	100	100	6,3	100	100
7/0	1,7	100	100	9,6	100	100
7/8	2,6	100	100	9,6	100	100
8/0	2,5	100	100	7,5	100	100
9/0	2,6	100	100	6,3	100	100
10/0	2,5	100	100	4,4	100	100
10/8*	2,0	100	100	4,3	100	100
11/0	1,8	43	100	3,8	100	100
12/0	0,8	30	0	2,6	75	75
13/0	0,5	20	0	2,0	75	63
14/0	NDR	33	25	1,7	25	25
15/0	0,3	27	25	1,4	29	25
16/0	NDR	10	0	1,3	36	25
17/0	NDR	31	25	1,2	25	20
18/0	NDR	23	0	0,9	22	0

1	2	3	4	5	6	7
19/0		18	20		22	20
		21	0			
		20	0			
0/0	NDR	16	0	NDR	15	0
0/1	0,0	22	0	0,0	27	0
0/2	0,0	22	0	0,0	22	0
0/4	0,0	16	0	0,0	25	0
0/8	0,0	16	0	0,0	13	0
1/0	0,9	23	0	1,0	25	0
2/0	2,0	100	100	0,9	50	75
3/0	2,3	100	100	1,5	75	75
3/8	2,6	100	100	1,5	59	75
4/0	2,9	90	100	1,3	56	70
4/8	3,1	100	100	1,1	56	70
5/0	3,6	100	100	1,8	50	50
5/8	4,0	100	100	2,1	58	60
6/0	4,3	100	100	2,1	63	60
6/8	3,3	100	100	2,5	100	100
7/0	3,1	100	100	5,7	100	100
7/8	4,2	100	100	3,1	100	100
8/0	4,9	100	100	3,5	100	100
9/0	5,1**	100	100	5,3	100	100
10/0	3,6	100	100	5,3	100	100
10/8	3,2***	100	100	4,7	100	100
11/0	2,8	100	100	5,0	100	100
12/0	2,5	55	50	5,2	100	100
13/0	1,6	66	75	4,4	100	100
14/0	1,7	27	20	4,8	100	100
15/0	1,3	33	25	3,5****	100	100
16/0	1,2	24	0	2,2	66	55
17/0	0,9	22	0	1,5	27	20
18/0	0,8	20	0	0,8	14	0
19/0		19	0		13	0
20/0					21	0
21/0					21	0

*) Leczenie za pomocą wlewek zakończono dla wszystkich cieląt z wyjątkiem zwierzęcia nr 988 dziesiątego dnia. Leczenie cielęcia nr 988 zakończono 15 dnia. Wynikało to z faktu, że cielę nr 988 przeżyło rurki 2, 3 i 4 dnia.

**) Rurkę do wlewek u cielęcia 002 przemieszczano co około 12 godzin.

***) Wlewanie zakończono w końcu 10 dnia.

****) Wlewanie zakończono w końcu 15 dnia.

ne ciele (zwierzę nr 656) traktowano jako zwierzę kontrolne a dwa inne cielęta ważące 336 i 350 kg (zwierzęta odpowiednio nr 654 i 655) otrzymały tabletki 2-/1,1,1,1-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazolu co dostarczało związek w dawce około 5 mg/kg.

Jak opisano w poprzednich przykładach pobrano próbki krwi i analizowano stężenie związku we krwi oraz procentową skuteczność przeciwko muchom domowym i larwom muchy plujki. Wyniki przedstawiono w tablicy 9.

Przykład I. Wytwarzanie soli sodowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazoliny oraz jej hydratu

35 g 3-nitro-5-/trójfluorometylo/-N¹-/2,2,3,3-czterofluoropropionilo/-o-fenilenodwuaminy rozpuszcza się w 100 ml N NaOH i roztwór rozcieńcza się do 331 ml. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Na-

stępnie roztwór jasnożółtej barwy odparowuje się do syropu, który rozpuszcza się w eterze etylowym i przesącza. Przesącz pozostawia się do samoczynnego odparowania w temperaturze pokojowej i otrzymuje stałą pozostałość po upływie 72 godzin. Pozostałość mieli się otrzymując 35 g krystalicznego proszku żółtej barwy topniejącego w szerokim zakresie powyżej temperatury 120°C.

Próbkę soli sodowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazoliny, którą wytwarza się w wyżej opisany sposób rozpuszcza się w 150 ml eteru etylowego, roztwór przesącza się i do przesącza dodaje się 150 ml chlorku metylenu. Z mieszanego ciekłego roztworu zawierającego kryształy oddestylowuje się rozpuszczalniki. Utworzone początkowo igły zmieniają się w gęste krystaliczne ciało stałe. Ciało stałe przesącza się, przemywa chlorkiem metylenu i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40°C.

Tablica 8

Dni/godziny od rozpoczęcia próby	Zwierzę	Stężenie części na milion	Skuteczność (wyrażona stosunkiem żywe/martwe)			
			odezbyt co 6 godzin		odezbyt co 24 godziny	
			dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki	dorośle muchy domowe	larwy muchy plujki
1	2	3	4	5	6	7
0/0	106	0	40/0	—	35/5	50/0
	119	0	32/0	—	25/7	45/0
	121	0	40/0	—	25/15	50/0
	próba kontrolna	0	35/0	—	30/5	45/0
1/0	106	9,2	40/0	—	1/39	10/55
	119	40,6	10/20	0/50	0/30	0/50
	121	64,7	0/35	0/50	0/35	0/50
	próba kontrolna	0	35/0	—	30/5	40/0
1/6	121	51,9	5/25	0/50	0/30	0/50
2/0	106	6,6	25/5	—	0/30	10/65
2/0	119	37,3	13/27	8/42	0/40	0/50
3/0	próba kontrolna	0	32/0	—	27/5	60/0
	106	4,1	25/0	—	3/22	15/60
	119	28,9	25/5	55/10	0/30	0/65
	próba kontrolna	0	30/0	—	25/5	65/0
4/0	106	6,9	25/0	—	5/20	5/50
	119	25,6	18/12	—	0/30	0/50
	próba kontrolna	0	30/0	—	25/5	0/50
	106	2,7	26/0	—	6/20	35/0
5/0	119	20,9	14/8	0/40	0/22	0/40
	próba kontrolna	0	22/0	—	15/7	0/50
	106	4,2	35/0	—	12/23	30/5
	119	12,1	24/8	35/0	0/32	0/35
6/0	próba kontrolna	0	25/0	—	18/7	50/0
	106	4,3	33/0	—	13/20	30/0
	119	13,9	33/7	—	0/40	0/30
	próba kontrolna	0	25/0	—	18/7	50/0
7/0	106	3,4	32/0	—	15/17	40/0
	119	14,8	17/10	35/0	0/27	0/35
	123	23,6	12/20	5/35	0/32	0/40
	próba kontrolna	—	30/0	—	23/7	50/0
8/0	106	3,0	20/3	—	20/3	35/0
	119	13,9	15/8	—	0/23	0/45
	123	17,3	10/18	0/35	0/28	0/35
	próba kontrolna	0	22/0	—	17/5	50/0
9/0	106	2,5	24/0	—	16/8	30/0
	119	10,0	24/0	—	0/24	0/45
	123	12,5	21/4	—	0/25	0/45
	próba kontrolna	0	24/0	—	19/5	50/0
10/0	106	2,2	27/0	—	20/7	30/0
	119	5,6	26/0	—	2/24	0/30
	123	10,9	15/8	—	0/23	6/24
	próba kontrolna	0	24/0	—	19/5	50/0
11/0	106	2,2	27/0	—	20/7	30/0
	119	5,6	26/0	—	2/24	0/30
	123	10,9	15/8	—	0/23	6/24
	próba kontrolna	0	24/0	—	19/5	50/0

1	2	3	4	5	6	7
12/0	próba					
	kontrolna	0	28/0	—	23/5	30/0
	106	1,7	30/0	—	21/9	30/0
	119	7,3	27/0	—	2/25	30/0
13/0	123	8,1	27/3	—	0/30	27/3
	próba					
	kontrolna	0	28/0	—	23/5	30/0
	106	1,5	31/0	—	16/15	30/0
14/0	119	5,6	22/0	—	2/20	30/0
	123	7,5	20/0	—	0/20	30/0
	próba					
	kontrolna	0	28/0	—	23/5	30/0
15/0	106	1,4	27/0	—	19/8	30/0
	119	4,9	22/0	—	3/19	30/0
	123	6,5	31/1	—	2/30	30/0
	próba					
16/0	kontrolna	0	28/0	—	23/5	30/0
	106	1,3	24/0	—	20/4	30/0
	119	3,5	33/0	—	5/28	30/0
	123	5,0	20/0	—	4/16	30/0
17/0	próba					
	kontrolna	0	28/0	—	23/5	30/0
	106	1,1	—	—	21/8	30/0
	119	3,2	—	—	6/29	30/0
18/0	123	2,2	—	—	5/20	30/0
	próba					
	kontrolna	0	—	—	20/8	30/0
	106	0,9	30/0	35/0	24/6	35/0
19/0	119	2,3	30/0	35/0	17/10	35/0
	123	2,1	30/0	40/0	20/8	40/0
	próba					
	kontrolna	0	30/0	35/0	22/8	35/0
20/0	106	0,6	28/0	30/0	20/8	30/0
	119	1,3	27/0	—	16/9	35/0
	123	1,5	25/0	—	15/7	35/0
	próba					
21/0	kontrolna	0	30/0	—	22/8	35/0
	106	0,6	27/0	60/0	15/12	58/2
	119	1,4	28/0	60/0	12/18	60/0
	123	1,2	26/0	—	13/13	58/2
22/0	próba					
	kontrolna	0	25/0	—	17/8	60/0
	106	0,4	27/0	—	12/15	60/0
	119	1,1	26/0	—	12/14	60/0
23/0	123	1,2	26/0	—	18/8	60/0
	próba					
	kontrolna	0	25/0	—	17/8	60/0
	106	0,4	25/0	—	17/8	60/0
24/0	119	0,9	23/0	—	13/10	48/2
	123	0,7	38/0	—	21/17	60/0
	próba					
	kontrolna	0	26/0	—	18/8	60/0
25/0	106	0,3	25/0	—	17/8	70/0
	119	1,1	27/0	—	16/11	60/0
	123	0,6	27/0	—	15/12	60/0
	próba					
26/0	kontrolna	0	24/0	—	16/8	60/0

Tablica 9
Stężenie we krwi i % skuteczności

Dzień próby	Zwierzę nr 656			Zwierzę nr 651			Zwierzę nr 1511		
	stężenie części na milion	dorosłe muchy domowe	larwy muchy plujki	stężenie części na milion	dorosłe muchy domowe	larwy muchy plujki	stężenie części na milion	dorosłe muchy domowe	larwy muchy plujki
0	0,0	—	—	0,0	—	—	0,0	—	—
1	0,0	—	—	25,3	100	100	31,0	100	100
2	0,0	—	—	30,3	100	100	14,0	100	100
3	0,0	—	—	—	—	—	5,2	100	100
4	0,0	—	—	12,0	100	100	5,4	100	100
5	0,0	—	—	9,3	100	100	3,2	100	100
6	0,0	—	—	11,9	100	100	2,4	90	78
7	0,0	—	—	3,0	98	100	1,5	25	0
8	0,0	—	—	0,9	85	40	0,8	12	0
9	0,0	—	—	1,4	12	0	0,6	11	0
10	0,0	—	—	0,9	22	0	0,4	11	0

c.d. tablicy 9

Stężenie we krwi i % skuteczności

Dzień próby	Zwierzę nr 655			Zwierzę nr 654		
	stężenie części na milion	dorosłe muchy domowe	larwy muchy plujki	stężenie części na milion	dorosłe muchy domowe	larwy muchy plujki
0	0,0	—	—	0,7	—	—
1	0,6	100	100	4,5	100	100
2	11,9	100	100	10,9	100	100
3	12,1	100	100	6,4	100	100
4	9,4	100	100	7,0	100	100
5	9,8	100	100	9,9	100	100
6	7,7	100	100	10,6	100	100
7	7,2	100	100	8,2	100	100
8	7,5	100	100	7,2	100	100
9	3,7	100	100	3,7	100	100
10	5,1	100	100	5,9	100	100

Analiza elementarna dla $C_{10}H_5F_7N_3NaO_3$ obliczono:

C 32,36, H 13,6, N 11,32, F 35,83, 45

stwierdzono:

C 32,52, H 13,5, N 11,37, F 35,87.

Przykład II. Wytwarzanie soli sodowej 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-trójf

fluorometylo/benzimidazoliny i jej hydratu 50
40 g 2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-trójf
fluorometylo/benzimidazolu w 200 ml acetonu mie-
sza się z 40 ml wody i 10 g węglanu sodowego.
Mieszaninę reakcyjną miesza się pod chłodnicą
zwrotną w ciągu 2 godzin. Następnie dodaje się
dodatkowe 100 g węglanu sodowego i 200 ml eteru
etylowego, otrzymaną mieszaninę miesza się
w ciągu 2 godzin i przesącza. Przesącz odparowuje
się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w tem-
peraturze 60°C a otrzymany olej zestala się otrzy-
mując krystaliczne ciało stałe.

Produkt analizuje się za pomocą spektroskopii w
podczerwieni, kopię widma, którą wykonuje się za
pomocą aparatu Nujol przedstawia fig. 1 rysunku. 65

Jak można zauważyć na fig. 1, widmo produktu
zawiera pik przy około 3690 cm^{-1} odpowiadający
drganiom rozciągającym wolniej grupy OH lub
pojedynczemu mostkowi wewnątrzcząsteczkowego
wiązania wodorowego co wskazuje na istnienie ko-
walecynie związanej grupy hydroksylowej w po-
zycji 2. Na obecność wody z krystalizacji wskazu-
je płaskie pasmo przy około 3400 cm^{-1} i niewielki
pik przy około 1665 cm^{-1} .

Porcję 10 g otrzymanego produktu rozpuszcza
się w 45 ml eteru etylowego i dodaje 100 ml chloro-
formu. Otrzymaną zawiesinę destyluje się do
momentu wyazeotropowania wody. Wytrąca się gę-
ste krystaliczne ciało stałe, które przesącza się.

Produkt ten również analizuje się metodą spek-
troskopii w podczerwieni, kopię widma załączono
jako fig. 2. Jak można zauważyć widmo produktu
otrzymane za pomocą aparatu Nujol płaskie pasmo
przy około 3600 cm^{-1} — 3350 cm^{-1} wskazują na
istnienie kowalecynie związanej grupy OH two-
rzącej międzycząsteczkowego wiązania wodorowe w
postaci polimerycznej. Widmo nie wskazuje na ist-
nienie wody z krystalizacji.

Fig. 3 przedstawia widmo w podczerwieni odpowiedniego dehydrobenzimidazolu, 2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluoroetylo/benzimidazolu. Widmo wskazuje jedynie na istnienie rozciągającego wiązania NH^+ tzn. poniżej 3500 cm^{-1} .

Przykład III. Wytwarzanie monohydratu soli sodowej 2-hydroksy-2,6-bis-/trójfluorometylo/-4-nitrobenzimidazolin

29,9 g 2,6-bis-/trójfluorometylo/-4-nitrobenzimidazolu miesza się z 50 ml 2N NaOH i miesza do otrzymania mieszaniny homogenicznej. Początkową objętość mieszaniny wynoszącą około 67 ml zwiększa się do 70 ml przez dodanie wody destylowanej. Oddziela się porcję około 8 ml do przeprowadzenia prób przeciwko pasożytom, pozostałe 63 ml przesącza się i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymane ciało stałe pozostawia się na noc na powietrzu w krystalizatorze i w ciągu tego czasu ciało stałe przybiera postać grubych niehigroskopijnych kryształów. Kryształy miały się na proszek jasnożółtej barwy, które topnieją na szkło w temperaturze 140°C . Widmo IR wykonane w KBr wskazuje na małe pasmo przy około 1665 cm^{-1} i płaskie pasmo przy około 3400 cm^{-1} wskazujące na istnienie wody w krystalizacji. Ostry pik przy około 3680 cm^{-1} dowodzi obecności grupy OH w pozycji 2, inne piki potwierdzają pozostałą budowę związku.

Analiza elementarna dla $\text{C}_9\text{H}_4\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{Na}$ obliczono:

C 31,12, H 1,15, N 12,10,

stwierdzono:

C 30,47, H 1,31, N 12,23.

Produkt uznano za monohydrat soli sodowej 2-hydroksy-2,6-bis-/trójfluorometylo/-4-nitrobenzimidazolin.

Przykład IV. Wytwarzanie soli potasowej 2-izopropoksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazolin

35 g 3-nitro-5-/trójfluorometylo/- N^1 -2,2,3,3-czterofluoropropionylo/-o-fenilenodwuaminy i 7 g węgla potasowego rozpuszcza się w 100 ml metanolu i roztwór ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymane ciało stałe ogrzewa się w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 16 godzin.

Następnie rozpuszcza się go w gorącym izopropanolu w temperaturze około 80°C , roztwór przesącza i oziębia do temperatury pokojowej. Wytwarzają się kryształy, które przesącza się, przemawia izopropanolem i eterem etylowym i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50°C w ciągu 2 godzin. Temperatura topnienia produktu wynosi $240-248^\circ\text{C}$.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_7\text{KN}_2\text{O}_3$ obliczono:

C 36,37, H 2,58, N 9,37,

stwierdzono:

C 36,13, H 2,32, N 9,85.

Budowę produktu potwierdza ponadto NMR.

Przykład V. Wytwarzanie soli wapniowej 2-hydroksy-2-/dwufuorometylo/-4-nitro-6-chloro-benzimidazolin

10 g 3-nitro-5-chloro- N^1 -dwufuoroacetylo/-o-fenilenodwuaminy i 10 g wodorotlenku wapniowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 200 g acetonu w ciągu 2 godzin.

Następnie mieszaninę reakcyjną przesącza się i odparowuje. Otrzymany olej rozтворя się w wodzie, przesącza, odparowuje do 125 ml i pozostawia stojący. Otrzymany krystaliczny osad przesącza się, otrzymując produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 250°C .

Przykład VI. Wytwarzanie soli wapniowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazolin

Porcję 3,73 g soli sodowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazolin rozpuszcza się w wodzie i dodaje do roztworu równoważnikową ilość bromku wapniowego. Roztwór odparowuje się do sucha i pozostałość wstrząsa z niewielką ilością wody i przesącza pozostawiając ciało stałe żółtej barwy. Ciało stałe suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60°C w ciągu 4 godzin po czym rekrytalizuje z wody otrzymując produkt w postaci spieku o temperaturze topnienia 210°C .

Przykład VII. Wytwarzanie soli srebrowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazolin

Stosując tok postępowania podobny do opisanego w poprzednim przykładzie, poddaje się reakcji sól sodową 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazolin z azotanem srebra otrzymując sól srebrową 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazolin w postaci proszku białej barwy o temperaturze topnienia powyżej 350°C .

Przykład VIII. Wytwarzanie soli litowej 2-hydroksy-2-/1,1,2,2-czterofluoroetylo/-4-nitro-6-/trójfluorometylo/benzimidazolin

35 g 3-nitro-5-/trójfluorometylo/- N^1 -2,2,3,3-czterofluoropropionylo/-o-fenilenodwuaminy i 2,4 g wodorotlenku litowego miesza się w 200 ml wody do momentu otrzymania homogenicznej mieszaniny. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się stojącą do chwili zblednięcia do jasnożółtej barwy, po czym odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Widmo w podczerwieni wskazuje na drganie rozciągające OH powyżej 3500 cm^{-1} . Produkt rekrytalizuje się z chloroformem otrzymując związek o temperaturze topnienia 75°C .

Analiza elementarna dla $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_7\text{LiN}_2\text{O}_3$ obliczono:

C 33,82, H 1,42, N 11,83,

stwierdzono:

C 32,20, N 11,99, N 11,32.

Przykład IX. Wytwarzanie soli trójetyloamoniowej 2-hydroksy-2,6-bis-/trójfluorometylo/-4-nitrobenzimidazolin

5 g 2,6-bis-/trójfluorometylo/-4-nitrobenzimidazolu miesza się z 50 ml trójetyloaminy po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 90 minut i odparowuje do sucha. Pozostały olej rozpuszcza się w 30 ml wody, przesącza i pozwała na samorzutne odparowanie. Budowę produktu potwierdza widmo w podczerwieni i NMR.

Analiza elementarna: dla $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3$:

obliczono:

C 43,07, H 4,84, N 13,39,

stwierdzono:

C 43,15, H 4,52, N 13,44.

Przykład X. Wytwarzanie soli potasowej 2-metoksy-2-(pięciofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny

3,28 g 2-(pięciofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazolu i 0,7 węglanu potasowego ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 25 ml metanolu. Podczas ogrzewania mieszaninę reakcyjną miesza się do momentu aż stanie się ona homogeniczna. Śladowe ilości węglanu potasowego przesącza się. Przesącza odparowuje do małej objętości i pozostawia stojący. Wytwarzają się kryształy, które przesącza się, przemycwa metanolem i suszy na powietrzu w ciągu 30 minut.

Przykład XI. Wytwarzanie soli potasowej 2-etoksy-2-dwufluoroetylo-4-nitro-6-chlorobenzimidazoliny

5,0 g N¹-(dwufluoroacetylo)-3-nitro-5-chloro-o-fenylenodwuaminy i 5 g węglanu potasowego ogrzewa się mieszając w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w 100 ml etanolu. Następnie mieszaninę reakcyjną przesącza się i odparowuje do sucha w temperaturze 100°C. Pozostałość roztwarza się w 20 ml etanolu i pozostawia stojącą. Z roztworu wytrąca się osad. Kryształy przesącza się otrzymując produkt o temperaturze topnienia 115–125°C. Widmo NMR potwierdza budowę produktu.

Innymi przykładowymi związkami według wynalazku są następujące związki:

sól sodowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-5-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
sól amoniowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
sól trójetyloamoniowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
sól pirydyniowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
sól morfolinowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
sól piperidyniowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
sól metyloamoniowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
sól sodowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-bromobenzimidazoliny,
sól sodowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-chlorobenzimidazoliny,
sól potasowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-chlorobenzimidazoliny,
sól amoniowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-chlorobenzimidazoliny,
sól potasowa 2-hydroksy-2,6-bis(trójfluorometylo)-4-nitrobenzimidazoliny,

sól amoniowa 2-hydroksy-2,6-bis(trójfluorometylo)-4-nitrobenzimidazoliny,
sól sodowa 2-hydroksy-2-(pięciofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,

5 sól potasowa 2-hydroksy-2-(pięciofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
sól amoniowa 2-hydroksy-2-(pięciofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
monohydrat soli potasowej 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
10 monohydrat soli potasowej 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny,
15 sól sodowa 2-metoksy-2,6-bis(trójfluorometylo)-4-nitrobenzimidazoliny,
sól trójetyloamoniowa 2-etoksy-2,6-bis(trójfluorometylo)-4-nitrobenzimidazoliny,
sól sodowa 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-chlorobenzimidazoliny.

Zastrzeżenia patentowe

25 1. Środek ektopasożytoobójczy zawierający środek pomocniczy i substancję czynną, **znamienny tym**, że jako substancję czynną zawiera 0,1–99% wagowych soli benzimidazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym Rⁿ⁽⁺⁾ oznacza kation o wartościowości n, przy czym n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 3, R¹ oznacza atom chlorowca lub grupę trójfluorometylową, R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, a R³ oznacza atom wodoru, atom fluoru lub grupę fluoroalkilową o 1–8 atomach węgla, a zawartość środka pomocniczego wynosi 99,9–1% wagowego.

40 2. Środek według zastrz. 1, **znamienny tym**, że zawiera sól benzimidazoliny o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom bromu, atom chloru lub grupę trójfluorometylową, R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R³ oznacza atom wodoru, atom fluoru, grupę dwufluorometylową lub grupę trójfluorometylową, a R oznacza atom sodu, potasu, litu, srebra lub wapnia, grupę amoniową lub podstawioną grupę amoniową pochodzącą z aminy organicznej o zasadowości równej lub większej od zasadowości amoniaku.

45 3. Środek według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że zawiera sól sodową 2-hydroksy-2-(1,1,2,2-czterofluoroetylo)-4-nitro-6-(trójfluorometylo)benzimidazoliny.

50 4. Sposób wytwarzania nowych soli benzimidazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym Rⁿ⁽⁺⁾ oznacza kation o wartościowości n, przy czym n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 3, R¹ oznacza atom chlorowca lub grupę trójfluorometylową, R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, a R³ oznacza atom wodoru, atom fluoru lub grupę fluoroalkilową o 1–8 atomach węgla, **znamienny tym**, że sól benzimidazolu o ogólnym wzorze 2, w którym Rⁿ⁽⁺⁾, R¹, R² i n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R³OH, w którym R³ ma wyżej podane znaczenie.

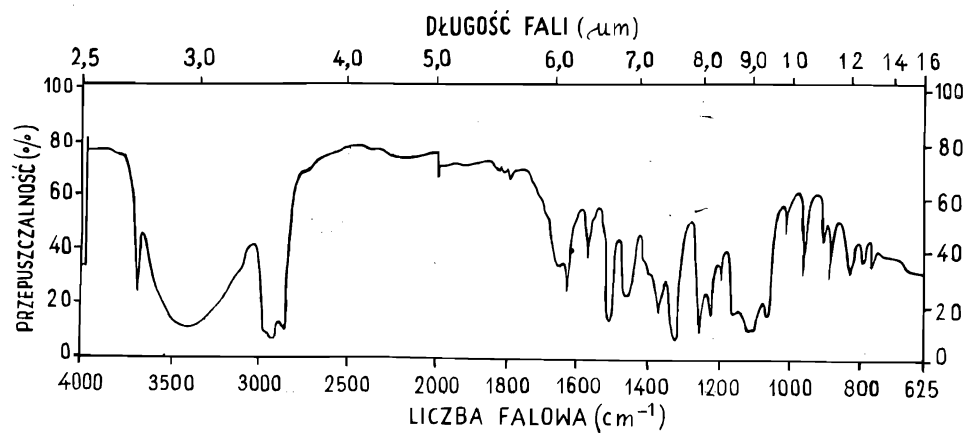


FIG. 1

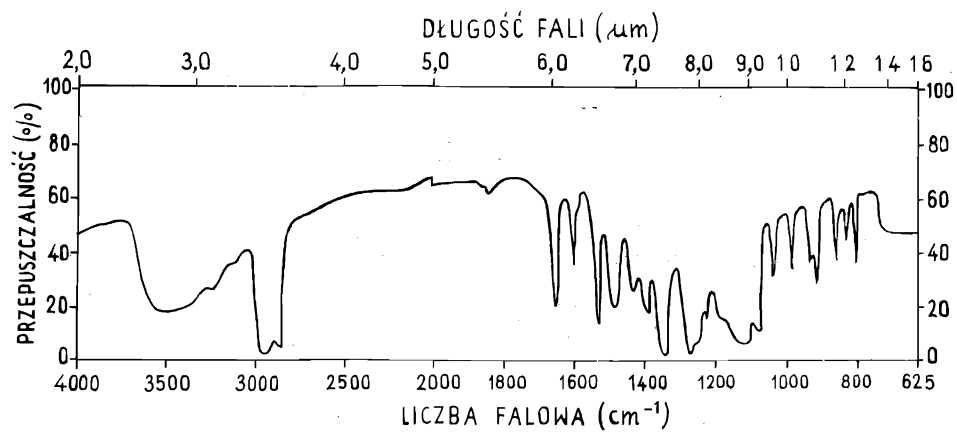


FIG. 2

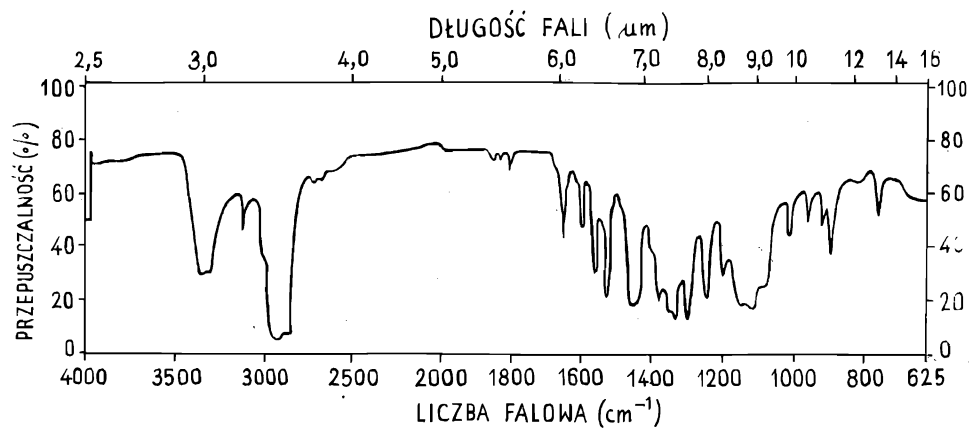
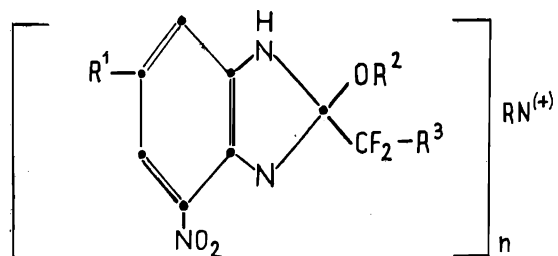
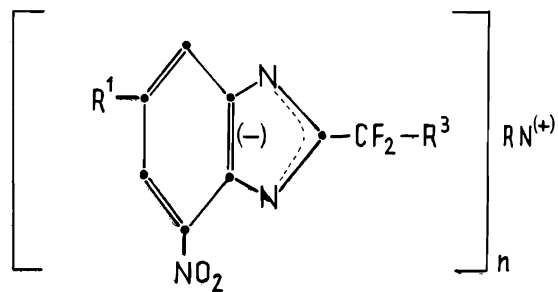


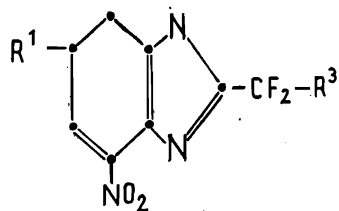
FIG. 3



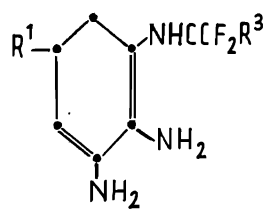
WZÓR 1



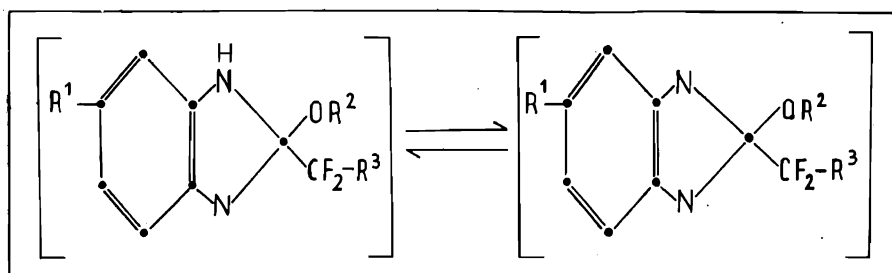
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



SCHEMAT