

(19)



(10)

LT 4458 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4458**

(51) Int. Cl.⁶: **C07 235/32**
A61K 31/415

(21) Paraiškos numeris: **98-045**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 04 02**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 10 26**

(45) Patento paskelbimo data: **1999 02 25**

(72) Išradėjas:

Jonas Šarlauskas, LT
Narimantas Čėnas, LT

(73) Patento savininkas:

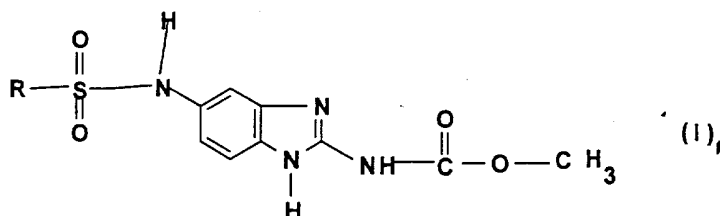
Biochemijos institutas, Mokslininkų g. 12, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

5-Pakeistų sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il-karbamino rūgščių metilo esteriai, pasižymintys antiparazitinėmis savybėmis

(57) Referatas:

Išradimas priskiriamas sintetinės organinės chemijos sričiai, konkrečiai susijęs su 5-pakeistų sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il-karbamino rūgščių dariniais, turinčiais bendrą (I) formulę:

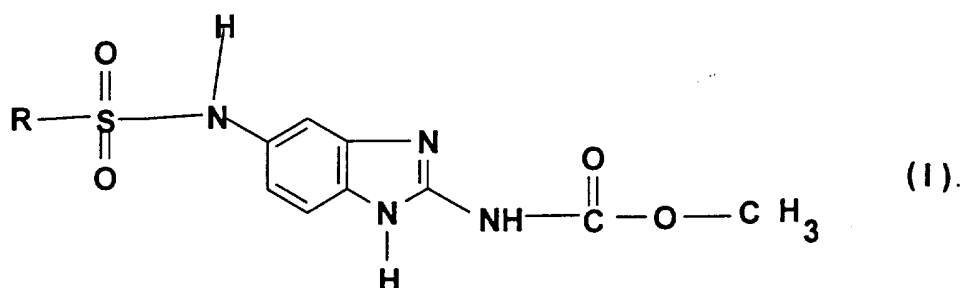


kurioje R - žemesnysis (C₁-C₄) alkilas, fenilas, arba fenilas, pakeistas o-, m-, p-padėtyse žemesniu (C₁-C₄) alkilu, bei halogenu; arba naftilas.

Šie junginiai gali būti pritaikyti medicinoje bei veterinarijoje gyvulių, paukščių ir žmonių parazitinių ligų gydymui.

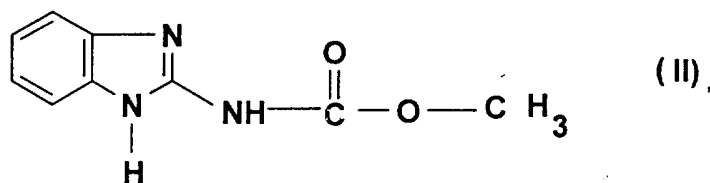
Naujų junginių toksiškumas mažesnis nei 4000 mg/kg; preparato dozė 20 mg/kg apsaugo avis nuo strongiliatozės, užtikrindami efektyvumą nuo 45,7 iki 100 %.

Šis išradimas priskiriamas organinės chemijos sričiai ir yra susijęs su naujais benzimidazol-2-il-karbamino rūgščių dariniais, kurių bendra formulė I:



Junginiai (I) gali būti pritaikyti medicinoje bei veterinarijoje parazitinėms ligoms gydyti, taip pat panaudoti kaip pesticidai arba antimitotiniai preparatai.

Yra žinoma, kad giminingos struktūros benzimidazol-2-il-karbamino 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-benzoil-1H-benzimidazol-2-il-karbamino 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 antihelmintinio veikimo spektrą,- jis efektyvus gydant trichocefaliozę, ankilostomidozę, strongiloidozę, askaridozę, enterobiozę, trichostrongiloidozę / Озерецковская Н.Н. и др."Новый советский антигельминтик медамин: результаты клинических испытаний при кишечных нематодозах"- "Мед. паразитол.", 1986, No 5, С. 7 - 10 /.

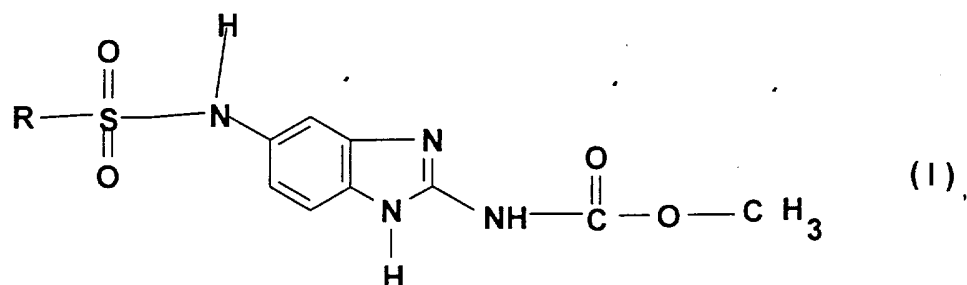
Pašaliniai reiškiniai gydant medaminu nėra dažni ir nelabai išreikšti,- paprastai jie pasireiškia tik tokiom alerginėm reakcijom, kaip dilgėlinė, odos niežėjimas, bei dispepsiniai reiškiniai. Nutraukus preparato naudojimą jie paprastai praeina savaime.

Pateikti duomenys rodo, kad veikimo spektro platumu medaminas pralenkia senesnę 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 / Федотова М.Н. Эффективность некоторых препаратов при аскаридозе и гетеракидозе кур." "Бюл. Всес. ин-та гельминтологии", 1977, вып. 20, С.75./.

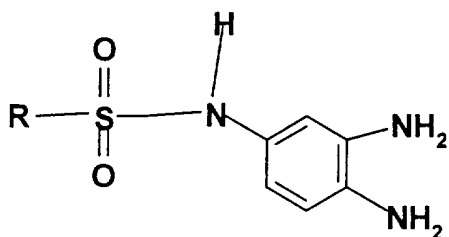
Šiame išradime pateikiamos naujos cheminės struktūros medžiagos - 5-pakeisti sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il-karbamino rūgščių metilo esteriai, kurių bendra formulė (I):



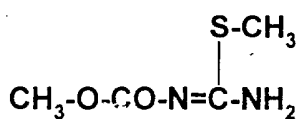
kurioje R - žemesnysis ($C_1 - C_4$) alkilas, fenilas, arba fenilas, pakeistas o-, m-, p- padėtyse žemesniuojų ($C_1 - C_4$) alkilu, bei halogenu; arba naftilas.

Išradime siūlomi junginiai yra žymiai mažiau toksiški už prototipą medaminą. Jie nesukelia neigiamų fiziologinių reiškinių net 4000 mg/kg dozėje, įvestoje peroraliai, o tai beveik 6 kartus viršija medamino letalinę dozę - LD_{50} (724 mg/kg). Nauji junginiai turi platų antihelminčio veikimo spektrą. Jie pasižymi aukštu aktyvumu nipostrongiliozės, vištų askaridiozės bei avių strongilatozės atvejais, be to, jų dozė vištų askaridiozės atveju net du kartus mažesnė negu medamino.

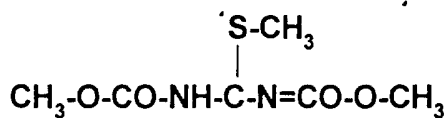
Junginiai, apibrėžti bendra formule (I) gaunami kondensuojant pakeistus 1,2-fenilendiaminus (III) su N-metoksikarbonil-S-metil-izo-tiokarbamidu (IV) arba su N,N-bis-(metoksikarbonil)-S-metil-izo-tiokarbamidu (V):



III



IV



V

Kondensacijos agentu gali būti naudojamas ir pakeistas cianamidas, kurio formulė (VI):



VI

atliekant reakciją alifatinio ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) alkoholio arba jo mišinio su vandeniu terpėje, dalyvaujant katalizatoriams.

Kondensacijos procesas gali būti vykdomas plačiame temperatūrų intervale, siekiančiame tirpiklio virimo temperatūrą.

Žemiau duodami pavyzdžiai, kurie neriboja išradimo apimties ir apibrėžties.

I. SINTEZĖ

1 Pavyzdys. 5-Metilsulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il-karbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ - 116 A) gavimas

2,01 g (0,01 M) 4-Metilsulfonilamino-1,2-fenilendiamino, 2,28 g (0,11 M) N,N'-bis-(metoksikarbonil)-S-metil-izo-tiokarbamido, 0,03g (0,00016 M) para-metilbenzensulfonrūgšties ir 50 ml izo-propanolio mišinys virinamas vandens vonioje 5 valandas. Nutraukus šildymą leidžiama lėtai atvėsti iki 15 - 20 °C. Susidarę smulkūs produkto kristalai filtruojami, perplaunami izo-propanoliu, vandeniu ir džiovinami 40 °C temperatūroje iki pastovaus svorio. Gauta 2,31 g baltų miltelių su l.t.-162-3 °C (su skilimu). Išeiga - 81,4 % nuo teorinės.

2 Pavyzdys. 5-Benzensulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il-karbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ - 105) gavimas

5,26 g (0,02 M) 4-Benzensulfonilamino-1,2-fenilendiamino, 3,12 g (0,021M) N-metoksikarbonil-S-metil-izo-tiokarbamido, 1,5 ml ledinės acto rūgšties ir 100 ml 96 % etanolio mišinys virinamas 6 valandas vandens vonioje ir paliekamas stovėti 12 val. 15° C temperatūroje. Iškritusios nuosėdos filtruojamos, perplaunamos šiltu (30 - 40 °C) etanoliumi, po to vandeniu ir džiovinamos 40 °C temperatūroje iki pastovaus svorio.

Gaunama 5,32 g baltų miltelių, kurių l.t.-258-260 °C (su skilimu). Išeiga-76,8 % nuo teorinės.

3 Pavyzdys. 5-[para-metilbenzensulfonilamino)-1H-benzimidazol-2-il-karbamino rūgšties metilo esterio (VBŠ - 114) gavimas

Sumaišoma 10 g (0,1M) techninio kalcio cianamido (~ 77 %), 2,2 g kalcio oksido (0,04 M) ir 85 ml vandens. 35-40° C temperatūroje sulašinama 6 ml (0,078 M) chloroskruzdžių rūgšties metilo esterio. Pamašius 1 valandą 40 °C temperatūroje, mišinys atšaldomas iki 5 - 10 °C, atsargiai neutralizuojamas druskos rūgštimi iki pH = 5 ir filtruojamas. Gautas vandeninis N-metoksikarbonilkarbamino rūgšties nitrilo (V) tirpalas sumaišomas su 18 g (0,065 M) 4-(para-metilbenzensulfonilamino)-1,2-fenilendiamino tirpalu 120ml metanolio, ir pridedama 10 ml acto rūgšties. Mišinys virinamas 8 valandas. Iškritusios šviesiai pilkos nuosėdos praplaunamos metanolio, vandeniui ir džiovinamos iki pastovaus svorio 60 °C temperatūroje. Gautas baltos spalvos kristalinis produktas, kurio l.t. 263 - 265 °C (su skilimu). Išeiga - 14, 29 g (61% nuo teorinės).

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

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, kurių šifrai VBŠ - 105, 114, 115A, 130, 136 ir 154, pasižymi labai žemu toksiškumu ir 4000 mg/kg dozėje (peroraliai) nesukelia žymesnių nukrypimų nuo fiziologinės normos.

Toksiškumo tyrimų rezultatai pateikiami 5 lentelėje.

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

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

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

Invazinių askaridžių (*Ascaridia galli*) kiaušinėlių kultūra gauta pagal P.T. Tverdochlebovo metodiką [Твердохлебов П.Т. Автореферат Канд. Дисс., М., 1966, с. 42]. Parazitais *Ascaridia galli* užsikrėtusių vištų, atrinktų helmintoovoskopinių tyrimų metu, ekskrementus panaudojo išskirti invazinių kiaušinėlių kultūrai. Išskyrimas buvo atliekamas flotacijos būdu, išplakant surinktus ekskrementus sotaus cinko sulfato tirpalo terpėje ir centrifuguojant. *Ascaridia galli* kiaušinėliai dėl mažesnio tankio flotacijos metu susirinkdavo mėginio viršuje ir būdavo atskiriami. Gauta invazinių kiaušinėlių suspensija būdavo standartizuojama mikroskopo MBR-2 su įtaisyta gardele pagalba, suskaičiuojant askaridžių kiaušinėlių kiekį 1 ml tūrio ir šviežia būdavo naudojama bandomųjų vištų užkrėtimui.

Kiekvienas eksperimentinis viščiukas gavo po 200 vnt. invazinių askaridžių kiaušinėlių. Helmintams pasiekus lytinio subrendimo stadiją (nustatomą pagal koprologinius tyrimus), bandomiesiems viščiukams įvesdavo individualiai per zoną į skilvį tiriamuosius junginius po 100 mg vienkartinę dozę 1 kg svorio. Po junginių įvedimo eksperimentinius viščiukus laikė po vieną atskirame narvelyje, jų ekskrementus surinkdavo ir perplaudavo ant tinklo vandeniui, tokiu būdu atskiriant žuvusius parazitus ir juos suskaičiuojant.

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

Duomenys pateikti 7 lentelėje, rodo, kad siūlomi nauji junginiai (VBŠ - 106 ir VBŠ - 114) yra aktyvūs prieš askaridžių invaziją viščiukams. Pažymėtina, kad šie preparatai parodė aukštą intens-efektyvumą vištų askaridiozės atveju, naudojant dozę 100 mg / kg, tuo tarpu, kai žinomas prototipas - BMK (medaminas) aukštu aktyvumu pasižymi tik du kartus didesneje dozėje - 200 mg/kg paukščio masės / Федотова М.Н. Эффективность некоторых препаратов при аскаридиозе и гетеракидозе кур." "Бюл. Всес. ин-та гельминтологии", 1977, вып. 20, С.75 /.

Antihelminčių siūlomų junginių aktyvumą tyrė taip pat ir su ėriukais, 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 įvesdavo 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 antihelmininis aktyvumas išaiškintas trimis preparatams - VBŠ - 114, VBŠ - 136, VBŠ - 130, naudojant juos dozėje 20 mg/kg gyvo svorio, tuo metu, kai prototipas BMK (medaminas) parodė aukštą aktyvumą, tik 300 mg/kg dozėje.

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

Atlikti tyrimai rodo, kad 5-pakeisti sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il-karbamino rūgščių metilo esteriai - yra netoksiški preparatai, turintys aukštą antihelmininį aktyvumą.

1 Lentelė. (I) Formulės junginių sintezės ir fizikinių-cheminių savybių duomenys

Eil. Nr.	Preparato šifras	Frag-mento 5-R struktūra	Preparato bruto formulė	Molekulinė masė (g)	Gautas pagal schemą	L.t., °C	Išeiga, (%)
1.	VBŠ -115A	CH ₃ -	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₄	284,29	1	162-3 (su skil.)	81,4
2.	VBŠ - 105	Ph-	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₄	346,36	2, 3	258-9 (su skil.)	76,8
3.	VBŠ - 114	4-CH ₃ - Ph-	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄	360,38	3	263-5 (su skil.)	61,0
4.	VBŠ - 136	4-F-Ph-	C ₁₅ H ₁₃ N ₄ O ₄	364,35	1	245-7 (su skil.)	80,5
5.	VBŠ - 130	4-Cl-Ph-	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₄ O ₄	380,81	1	242-4 (su skil.)	83,7
6.	VBŠ - 154	2-naftil-	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₄	396,42	1, 2	254-6 (su skil.)	87,8; 79,3

2 Lentelė. (I) Formulės junginių infraraudonojo diapazono spektrų duomenys
($\nu \text{ cm}^{-1}$)

Eil. Nr.	Preparato šifras	Fragmento R struktūra	-NH- (sulfonilamino)	-NH- (karbamatas)	Alkil-	CO-	-SO ₂ -	Kiti
1.	VBŠ-115A	CH ₃ -	3462	3303	2955, 2922, 2848	173 3	1340, 1162	-
2.	VBŠ- 105	Ph-	3421	3273	2960, 2820	170 7	1327, 1150,3	-
3.	VBŠ- 114	4-CH ₃ -Ph-	3422	3263	2960, 2930, 2821	170 5	1324, 1150,4	-
4.	VBŠ- 136	4-F-Ph-	3375	3264	2957, 2917, 2820	170 8	1340,2, 1150	1086 (-F)
5.	VBŠ -130	4-Cl-Ph-	3400	3251	2955, 2924, 2860	171 7	1333, 1158,6	1091 (-Cl-)
6.	VBŠ- 154	2-naftil-	3386,5	3263	2955, 2920, 2848	172 0	1340, 1160,2	-

3 Lentelė. (I) Formulės junginių PMR spektrų duomenys

Eil. Nr.	Preparato šifras	Fragmento R struktūra	PMR spektrų duomenys (sausas DMSO-D ₆) m.d.		
			Aromatinio benzimidazolo 4, 6, 7 - protonai	Fragmento R protonai	Metoksi-grupės -OCH ₃ protonai
1.	VBŠ- 115A	CH ₃ -	7,15-7,89 multipletas	1,97 singletas	3,56 singletas
2.	VBŠ- 105	Ph-	6,74-7,76 multipletas	6,74-7,76 multipletas	3,74 singletas
3.	VBŠ - 114	4-CH ₃ -Ph-	6,78-7,63 multipletas	2,29 singletas CH ₃ 6,78-7, 63 multipletas	3,77 singletas
4.	VBŠ- 130	4-Cl-Ph-	6,74-7,81 multipletas	6,74-7,81 multipletas	3,82 singletas
5.	VBŠ - 136	4-F-Ph-	6,73-7,88 multipletas	6,73-7,88 multipletas	3,83 singletas
6.	VBŠ - 154	Naftil-2-	6,70-8,45 multipletas	6,70-8,45 multipletas	3,79 singletas

4 Lentelė. (I) Formulės junginių elementinės analizės duomenys

Eil. Nr.	Preparato šifras	Bruto formulė	Rasta/ Apskaičiuota,				
			%				
			C	H	N	S	Hal
1.	VBŠ-115A	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₄	42,31/ 42,25	4,29/ 4,25	19,65/ 19,71	11,16/ 11,28	-
2.	VBŠ-105	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₄	52,12/ 52,02	4,10/ 4,07	16,08/ 16,17	9,30/ 9,26	-
3.	VBŠ-114	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄	55,33/ 55,48	4,69/ 4,65	12,22/ 12,13	9,19/ 9,25	-
4.	VBŠ-136	C ₁₅ H ₁₃ FN ₄ O ₄	49,68/ 49,45	3,57/ 3,60	15,19/ 15,38	8,68/ 8,80	F- 5,18/ 5,2
5.	VBŠ-130	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₄ O ₄	47,25/ 47,31	3,37/ 3,44	14,65/ 14,71	8,51/ 8,42	Cl- 9,30/ 9,3
6.	VBŠ-154	C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₄	57,38/ 57,57	4,13/ 4,06	14,15/ 14,13	7,90/ 8,09	-

5 Lentelė. (I) Formulės junginių toksiškumo tyrimų duomenys

Eil. Nr.	Preparato šifras	Fragmento struktūra formulėje	R (I)	Dozė, mg/kg	Žiurkių žuvimas įvedus preparatą
1.	VBŠ -115A	CH ₃ -		4000	nepastebėtas
2.	VBŠ - 105	Ph-		4000	-"-
3.	VBŠ -114	4 - CH ₃ -Ph-		4000	-"-
4.	VBŠ -136	4 - F-Ph-		4000	-"-
5.	VBŠ -130	4 - Cl-Ph-		4000	-*-
6.	VBŠ - 154	2-naftil-		4000	-"-
7.	BMK (medaminas, protinas)	-		734	žuvo pusė žiurkių (LD ₅₀ =734 mg/kg)

6 Lentelė. Naujų antihelmintinių (I) formulės junginių aktyvumo tyrimų rezultatai su žiurkėmis, užkrėstomis nipostrongilomis

Eil. Nr.	Preparato šifras	Dozė (mg/kg) (oraliai)	Intensyvumo efektyvumas, %
1.	VBŠ - 115A	500	61,6
2.	VBŠ - 105	500	100
3.	VBŠ - 114	500	56,82
4.	VBŠ - 130	500	47,1
5.	VBŠ - 154	500	35,8

7 Lentelė. Naujų antihelmintinių (I) formulės junginių aktyvumo tyrimų rezultatai su vištomis, spontaniškai užkrėstomis askaridėmis

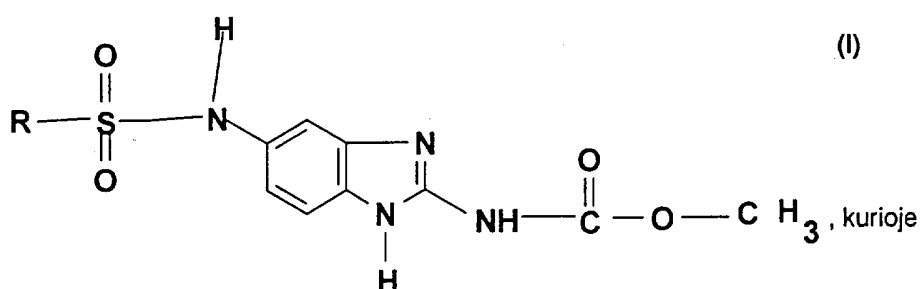
Eil. Nr.	Preparato šifras	Preparato dozė mg/kg (peroraliai)	Intensyvumo efektyvumas, %
1.	VBŠ-105	100	83,3
2.	VBŠ-114	100	75,8
3.	BMK (medaminas, prototipas)	200	93,3

8 Lentelė. Naujų (I) formulės junginių antihelmintinio aktyvumo tyrimų rezultatai su avims, spontaniškai užkrėstoms skrandžio-žarnyno trakto strongiliatais

Eil. Nr.	Preparato šifras	Dozė mg/kg (oraliai)	Intensyvumo efektyvumas, %
1.	VBŠ-114	20	100
2.	VBŠ-136	20	100
3.	VBŠ-130	20	100
4.	VBŠ-154	20	45,7
5.	BMK (medaminas, prototipas)	300	35

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 5-Pakeistų sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il-karbamino rūgšties metilo esterio dariniai, bendros struktūrinės (I) formulės:



R žymi žemesnįjį ($C_1 - C_4$) alkilą, fenilą, arba fenilą, pakeistą o-, m-, p- padėtyse žemesniu ($C_1 - C_4$) alkilu, bei halogenu; arba naftilas.

2. 5-Pakeisti sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il-karbamino rūgščių metilo esteriai pagal 1 punktą, skirti naudoti medicinoje ir veterinarijoje kaip antihelmintikai.

3. 5-Pakeisti sulfonilamino-1H-benzimidazol-2-il-karbamino 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 .