



(19) KG (11) 1785 (13) C1
(51) C07C 39/235 (2015.01)
C07C 39/44 (2015.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И
ИНОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20140064.1

(22) 13.06.2014

(46) 30.10.2015, Бюл. № 10

(76) Эрназарова Б. К.; Бакирова А. А.; Джаманбаев Ж. А.; Дермугин В. С.; Арзыбаев М. А. (KG)

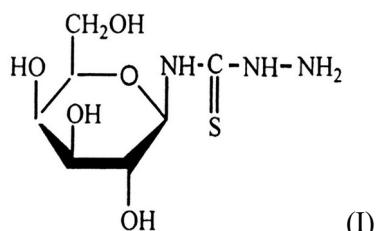
(56) Патент под отв. заяв. KG № 573 C1, кл. C07H 5/04, C07D 295/00, A61K 31/70, 2003

(54) Галактопиранозилтиосемикарбазид, обладающий антибактериальной активностью

(57) Изобретение относится к получению нового химического соединения, которое применяется в медицине.

Задачей изобретения является синтез нового соединения, проявляющего антибактериальную активность, не характерную для известных структурных аналогов в сочетании с низкой токсичностью.

Поставленная задача решается получением галактопиранозилтиосемикарбазида следующей формулы:



(I)

обладающей антибактериальной активностью.

1 н. п. ф.

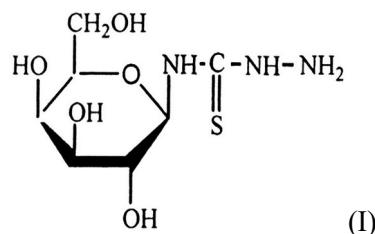
Изобретение относится к получению нового химического соединения, которое применяется в медицине.

Ближайшим прототипом является способ получения N-(β -D-галактопиранозилкарбамоил)-диэтилендиамин путем взаимодействия гликозитнитрозо - метилмочевин с диэтилендиамином в спиртовой среде (патент под отв. заяв. KG № 573 C1, кл. C07H 5/04, C07D 295/00, A61K 31/70, 2003).

Недостатком предложенного способа получения является токсичность исходных компонентов, используемых для получения N-(β -D-галактопиранозилкарбамоил)-диэтилендиамина.

Задачей изобретения является синтез нового соединения, проявляющего антибактериальную активность, не характерную для известных структурных аналогов в сочетании с низкой токсичностью.

Поставленная задача решается получением галактопиранозилтиосемикарбазида следующей формулы:



обладающей антибактериальной активностью.

Соединение формулы (I) получают в результате взаимодействия N-(β -D-галактопиранозил)-семикарбазида с реагентом Lawesson (2,4-бис-(π -метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид) в пиридине, среде углекислого газа в течение 20 минут приводит к образованию N-(β -D-галатопиранозил)-тио-семикарбазида.

Для получения N-(β -D-галатопирано-зил)-тиосемикарбазида в круглодонную колбу помещают 0,05 г (0,24 ммоль) N-(β -D-галактопиранозил)-семикарбазида, 3 мл абсолютного пиридина и 0,09 г (0,22 ммоль) 2,4-бис (π -метоксифенил)-1,3-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида (реагент Lawesson). Колбу наполняют сухим углекислым газом и кипятят с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. Раствор упаривают под вакуумом при температуре бани 75-80 °C досуха. Остаток перекристаллизовывают из спирта. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Выход: 0,023 г., (46,00 %),

$T_{\text{пл.}}$ = 210-211 °C,

R_f = 0,9 (система - хлороформ : этанол : метилэтилкетон (1:2:1)).

М.в. $C_7H_{15}N_3O_5S$ 253,2732

Вычислено %: C - 33,19; H - 5,97;

N - 16,59; S - 12,66.

Найдено %: C - 33,96; H - 6,28;

N - 15,91; S - 11,98.

В ИК-спектрах N-(β -D-галактопирано-зил)-тиосемикарбазида информативной для идентификации является область 1333, 1439 cm^{-1} , относящаяся к валентным колебаниям группы O=S, 1530 cm^{-1} деформационным колебаниям N-H группы, полосы в области 1138 cm^{-1} и 999 cm^{-1} характерны для углеводных компонентов. Также полосы поглощения 908 cm^{-1} относятся β - положению углеводного кольца. Широкая полоса в области 3178-3369 cm^{-1} относится к валентным колебаниям OH- и N-H групп. Колебания NH₂ также наблюдаются в области 544 cm^{-1} .

Антибактериальную активность N-(β -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида испытывали на кафедре биотехнологии и химии и в отделе бактериологии Кыргызского республиканского центра диагностики и экспертизы методом *in vitro*.

Опыты проводили путем серийных разведений дистиллированной водой (1:10; 1:20; 1:40 ... 1:2650), готовили различные концентрации вещества, бактерицидное действие которого изучали посевом на агар-агар в чашках Петри сальмонеллезной инфекции ягнят (*Salmonella typhi murium*, 04), сальмонеллеза телят (*Salmonella Dublin*, 09) и колипатогенных серотипов кишечной палочки (*Escherichia coli* 055, 026) и добавлением по 0,1 мл каждого разведения вещества.

Учет результатов проводили после суточного выращивания в термостате при $t=37$ °C, измерением диаметра зон (в мм), отсутствием роста микроорганизмов на месте нанесения соединения. Контролем служила дистиллированная вода (т. е. растворитель).

Бактериостатическая активность вещества изучалась путем его разведения в мясопептонном бульоне в тех же концентрациях, что и были в предыдущем опыте, с последующим посевом чистых культур в нем. Результаты этой серии опытов показали, что вещество бактериостатически действует на *Escherichia coli* 055 с разведения 1:380, на остальные культуры с разведения 1:640.

На основе полученных цифровых данных определяли бактерицидную активность N-(β -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида N - на плотной питательной среде (агар-агар). Результаты опыта показали, что испытуемое соединение проявляет бактерицидную активность против выбранных микробных культур, хотя не наблюдалась выраженная видовая специфичность его действия.

Анализ полученных результатов проведенных опытов позволяет сделать заключение о том, что изученное новое синтетическое соединение N-(β -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида в

изученных концентрациях обладает выраженным бактерицидным и бактериостатическим действиями.

Изучали острую токсичность N-(β -D-галактопиранозил)-тиосемикарбазида на 36 клинически здоровых белых мышах обоего пола с живой массой 18-22 г. Вещество животным вводили перорально в виде 10 %-ного раствора при помощи шприца, снабженного специальным металлическим зондом, в различных дозах. Контрольные животные получали соответствующий объем физраствора хлорида натрия.

В течение опыта животные не ограничивались в кормлении и водопое. Опыты продолжались 12 дней, в течение которых проводилось наблюдение за общим состоянием, характером и степенью химического токсикоза, временем гибели подопытных и контрольных мышей. Трупы павших подопытных животных подвергали визуальному патологоанатомическому вскрытию для установления степени и характера поражения органов и причин гибели.

Статистическую обработку цифровых материалов проводили методом Литчфилд и Уилкоксон (Lichfield, Wilcoxon, 1949) в модификации З. Рота (Z. Roth, 1960) с использованием обычной миллиметровой бумаги (А. Н. Кудрин, Г. Т. Пономарева, 1967).

Результаты опытов показали, что характер и степень химического токсикоза у белых мышей были в прямой зависимости от полученных доз изученного соединения. Признаки отравления при даче больших доз проявились в первые же минуты и часто приводили к летальному исходу через 1-2 часа после дачи. Главным образом они выражались в проявлении возбужденного состояния (беспокойство, повышенная реакция на внешние раздражители, тахикардия). Затем это состояние переходило к прогрессирующему угнетению, приводящему в полную прострацию. Дыхание поверхностное, частое, прерывистое. Сердцебиение учащенное, временами переходящее в аритмию. Гибель животных, получивших большие токсические дозы соединения, наступала в основном в первый день введения вещества. У выживших животных отмечался легкий понос и плохой аппетит, что вскоре проходило.

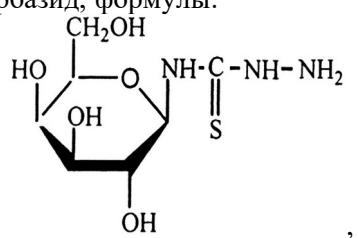
При патологоанатомическом вскрытии трупов павших белых мышей обнаружено: задняя часть трупов запачкана жидкостью каловой массой; головной мозг отечен, гиперемирован; слизистая оболочка желудка и кишечника сильно гиперемирована, местами имеются участки обширных кровоизлияний и некроза; печень увеличена в объеме, темно-красного цвета, ее паренхима размягчена; почки обычных размеров, под оболочкой множественные точечные кровоизлияния; сердце дряблое, миокард мягкой консистенции, в желудочках содержатся сгустки крови темно-красного цвета, на эпикарде и эндокарде точечные кровоизлияния; легкие отечны, темно-красного цвета, кровеносные сосуды расширены.

Результаты статистической обработки цифровых данных опытов показали, что максимально переносимая доза (LD_0) N-(β -D-г-лактопиранозил)-тиосемикарбазида для белых мышей была равна 400 мг/кг, LD_{16} - 754 мг/кг, среднесмертельная доза LD_{50} - 1134 (957 ± 1311) мг/кг, LD_{84} - 1534 мг/кг и абсолютно смертельная доза (LD_{100}) составила 2000 мг/кг.

Полученные данные свидетельствовали о том, что по ныне существующей квалификации опасности химиотерапевтических препаратов по степени воздействия на организм (ГОСТ 12.1.007-76) N-(β -D-галактопирано-зил)-тиосемикарбазида относится к веществам III класса умеренной опасности.

Формула изобретения

Галактопиранозилтиосемикарбазид, формулы:



обладающий антибактериальной активностью.

Выпущено отделом подготовки материалов