

(19) **KG** (11) **573** (13) **C1**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ (51)⁷ C07H 5/04; C07D 295/00; A61K 31/70
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20020009.1

(22) 28.02.2002

(46) 30.05.2003, Бюл. №5

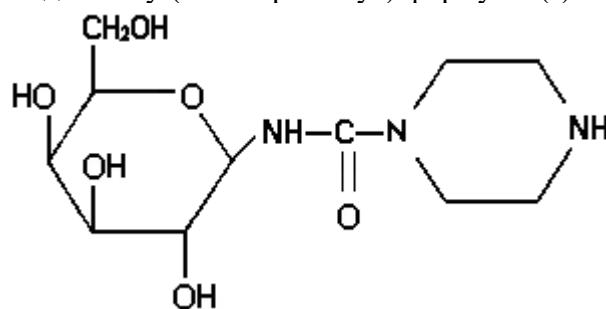
(71)(73) Институт химии и химической технологии НАН КР, Кыргызский государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарии (KG)

(72) Джаманбаев Ж.А., Эрназарова Б.К., Дермугин В.С., Сарымзакова Р.К., Арзыбаев М., Касымбеков Б.К., Турсунов Т.Т., Кожокматова С.С., Чокморова Э., Сулайманова Г., Бабакулов М., Садыгалиев М. (KG)

(56) Демидов Н.В. Антигельминтики в ветеринарии - М.: Колос, 1982. - 64 с.

(54) **N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамин, проявляющий антигельминтную активность**

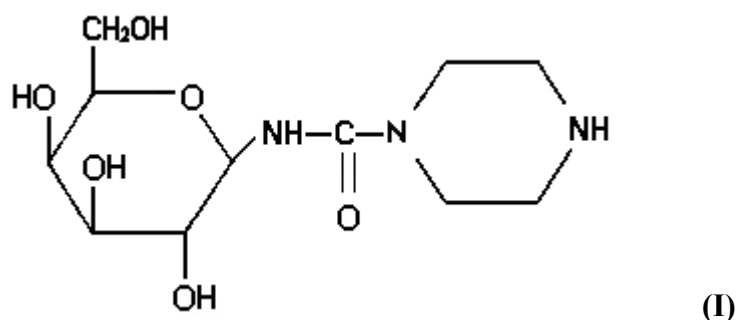
(57) Изобретение относится к новому химическому соединению N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамину ("Галкарамину") формулы (I):



(I)

обладающему антигельминтной активностью, которое может найти применение в ветеринарии для лечения трихоцефалеза, стронгилятозов, диктиокаулезов. Соединение формулы (I) получают по реакции взаимодействия N-метил-N'-β-D-галактопиранозил-N-нитрозомочевины с диэтилендиаминном в спиртовой среде при температуре 45-50°C.

Изобретение относится к области синтеза новых биологически активных химических соединений, конкретно к N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамину формулы (I):



и может быть использовано в ветеринарии.

Соединение (I), его свойства и способ получения в литературе не описаны.

Структурным аналогом предлагаемого соединения является N-метил-N'-(β-D-галактопиранозил)-N-нитрозомочевина, обладающая противоопухолевой активностью (Джаманбаев Ж.А., Островская Л.А., Афанасьев В.А. Синтез и противоопухолевая активность углеводных производных нитрозометилмочевины // Химиотерапия опухолей в СССР, - 1988. - Вып. 52. - С. 145-152).

Наиболее близким к описываемому соединению по физиологической активности является пиперазин, проявляющий антигельминтную активность (Демидов Н.В. Антигельминтики в ветеринарии. - М.: Колос, 1982, - 64 с.).

Недостатком прототипа является недостаточная эффективность препарата в ряде случаев нематодозов.

Задача изобретения - синтез нового соединения, проявляющего антигельминтную активность.

Поставленная задача решается синтезом и использованием N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамина, который является соединением формулы (I) и проявляет антигельминтную активность.

Соединение формулы (I) получают по реакции взаимодействия N-метил N'-(β-D-галактопиранозил)-N-нитрозомочевины с диэтилендиамин в спиртовой среде при температуре 45-50°C.

В колбу, снабженную механической мешалкой и термометром, помещают 2.64 г (0.01 моль) 4-(β-D-галактопиранозил)-N-нитрозометилмочевины и 20 мл метилового спирта, охлаждают до 0°C и добавляют при интенсивном перемешивании 0.86 г (0.01 моль) безводного диэтилендиамина, после чего реакционную массу продолжают перемешивать в течение 2 часов. Затем колбу помещают в водяную баню с температурой 45-50°C и перемешивают в течение 30 минут. Белая творожистая масса сначала растворяется, а затем при остывании бани до комнатной температуры (18-20°C) выпадает белый осадок. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сушат в эксикаторе.

Выход соединения - 1.45 г (50 %), температура плавления — 197-198°C.

Rf = 0.8 (метанол - вода 4:1).

Брутто-формула: C₁₁H₂₁N₃O₆.

Соединение растворимо в воде, диметилсульфоксиде, пиридине.

Элементный анализ:

найденно содержание: С - 45.41 %, Н - 7.21 %;

вычислено содержание: С - 45.35 %, Н - 7.27 %.

В ИК-спектрах характерными для соединения (I) являются области валентных колебаний ОН-групп, проявляющиеся в виде широкого максимума при 3300-3360 см⁻¹, интенсивные полосы при 1715 см⁻¹, характеризующие валентное колебание карбонильной группы (C = O) и при 1530 см⁻¹ (деформационные колебания аминогруппы (= NH)). В области 700-1030 см⁻¹ наблюдается ряд полос, относящихся к колебаниям углеводного кольца. Полосы поглощения валентных колебаний аминогрупп находятся при 3360 см⁻¹.

Антигельминтную активность N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамина ("Галкарамина") испытывали в Кыргызском государственном научно-исследовательском контрольном институте ветеринарии.

Опыты проводили на 21 овцах, инвазированных нематодами. Все овцы были пронумерованы и взвешены. Инвазированных животных поделили на 3 группы по 7 овец в каждой.

Овцы первой группы получали однократно групповым методом препарат N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамин ("Галкарамин") в дозе 0.1 г на 1 кг живой массы в смеси с 0.3 кг ячменной дерти. Овцы второй группы получали феналидон в дозе 100 мг на 1 кг живой массы с той же порцией ячменной дерти. Третья группа была контролем.

За подопытными животными вели наблюдение в течение 10 дней. По завершению опытов трех овец подвергли вскрытию и провели гельминтологическое обследование сычуга, кишечника и легких. Подсчитали число найденных гельминтов у животных каждой группы. Анализ результатов опытов показал, что "Галкарамин" обладает высокой антигельминтной активностью. При трихоцефалезе экстенсэффективность препарата равна 85.7%, буностомозе - 100, хабертиозе - 85.7, диктиокаулезе - 85.7, трихостронгилезе - 100, а интенсэффективность составила 88.5; 93.0; 90.2; 100 и 100 % соответственно.

Феналидон показал экстенсэффективность при трихоцефалезе - 29.6 %, буностомозе - 57.1, хабертиозе - 28.6, а при диктиокаулезе и трихостронгилезе не был эффективным.

Препарат "Галкарамин" в дозе 0.1 г на 1 кг массы животном хорошо поедается в смеси с концентрированными кормами, не влияет на общее состояние животных, не вызывает побочных явлений, хорошо переносится животными. Препарат по антигельминтным свойствам при нематодозной инвазии овец не уступает аналогам.

Испытание антигельминтных свойств препарата проводили в хозяйстве "Жаңыз-Жаңгак" Сузакского района Джалал-Абадской области.

Для опыта отобрали 40 овец, инвазированных нематодами, которых разделили на 4 группы по 10 овец в каждой. Первая группа получала препарат утром натощак, однократно в виде 10 %-ной водной суспензии "Галкарамина" в дозе 0.1 г на 1 кг массы животного. Второй группе скармливали в смеси с концентратами однократно "Галкарамин" групповым способом из расчета по 0.1 г на 1 кг живой массы овец. Овцы третьей группы получали натощак в смеси с концентратами пиперазин в дозе 0.1 г на 1 кг массы животных. Четвертая группа была контрольной.

За овцами вели наблюдение в течение 10 дней. Вели подсчет выделенных гельминтов и определяли их вид.

Анализ результатов опыта показал, что "Галкарамин" проявляет высокую эффективность (100 %) против трихоцефалеза при индивидуальном применении в дозе 0.1 г на 1 кг живой массы овец в виде водной суспензии, при стронгилятозе экстенсэффективность (ЭЭ) составила 95 %, интенсэффективность (ИЭ) - 94.

При вольном скармливании овцам препарата "Галкарамина", в дозе 0.1 г на 1 кг массы овец в смеси с 0.2 кг концентратов при трихоцефалезе ЭЭ составила 90%, ИЭ — 98.3; при стронгилятозах: ЭЭ - 90 %, ИЭ - 89.2.

При скармливании пиперазина при стронгилятозе ЭЭ = 40 % и ИЭ - 50, а при трихоцефалезе ЭЭ - 0%, ИЭ- 18.8.

Изучали острую токсичность синтезированного соединения N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамина на белых мышах с живой массой 20-26 г. Вещество вводили перорально в виде 10-20 % водных растворов в дозах 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 и 6.0 г/кг. Наблюдение за животными вели в течение 9 дней, учитывая общее состояние, поведение, аппетит, температуру тела, дыхание и их гибель.

Результаты опыта показали, что клиника отравления наблюдалась у всех мышей, получавших препарат, однако степень тяжести и характер проявления симптомов токсикоза были тесно связаны с увеличением дозы испытуемого вещества.

Статистическая обработка данных показала, что максимально переносимая доза N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамина для белых мышей при пероральном

введении составляет 2.0 г/кг. ЛД₁₆ равна 2.6 г/кг, среднесмертельная доза составила 3.5 (3.07-3.99) г/кг, ЛД₈₄ — 4.8 г/кг, а его абсолютно смертельная доза составляет 6.0 г на 1 кг живой массы животных.

По классификации токсичности химических веществ "Галкарамин" относится к категории малотоксических соединений.

Испытание "Галкарамина" на острую токсичность провели на 15 овцах 1-2 летнего возраста, инвазированных мониезиями и трихостронгидами. Испытывались дозы 0.5, 0.9 г, 1.2 и 1.5 г/кг массы животного.

У овец, получавших "Галкарамин" в дозах 0.5 и 0.9 г/кг, клинических признаков отравления не наблюдали, в дозе 1.2 г/кг отмечали угнетенное состояние; на 9 сутки пала одна овца. Овцы, получавшие 1.5 г/кг, были сильно угнетены, на 7-8 день все овцы пали.

Статистический анализ показал, что минимально токсическая доза "Галкарамина" равна (ЛД₁₆) - 1.03 г/кг; среднесмертельная доза (ЛД₅₀) - 1.25, максимально токсическая доза (ЛД₈₄) - 1.42, абсолютно смертельная доза (АД₁₀₀) - 1.5.

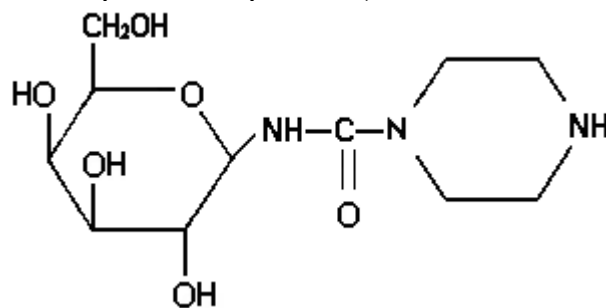
На основании проведенных экспериментов препарат "Галкарамин" был отнесен к группе малотоксических соединений.

Полученное соединение N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамин ("Галкарамин") обладает антигельминтным действием (эффективность 85.7-100 %) и может быть использовано для лечения трихоцефалеза, трихостронгилеза, диктиокаулезоз. Соединение проявляет антигельминтные свойства, в то время как его структурный аналог N-метил-N'-β-D-галактопиранозил-N-нитрозомочевина обладает противоопухолевым действием.

По сравнению с аналогом по назначению - пиперазином, N-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамин ("Галкарамин") эффективен против стронгилятозов (ЭЭ = 100%, ИЭ = 100), трихоцефалеза (ЭЭ = 100 %, ИЭ = 100), диктиокаулеза (ЭЭ = 85.7%, ИЭ = 100), а пиперазин эффективен при аскаридатозах животных (Демидов Н.В. Антигельминтики в ветеринарии. - М.: "Колос", 1982. - 64 с.), при трихоцефалезе его эффективность ИЭ = 18.8 %, при трихостронгилеозах ЭЭ = 40 %, ИЭ = 50 %.

Формула изобретения

N'-(β-D-галактопиранозил карбамоил) диэтилендиамин формулы:



(I)

проявляющий антигельминтную активность.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Бакеева С.К.
Арипов С.К.