

(19) **KG** (11) **617** (13) **C1**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО ПО НАУКЕ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ (51)⁷ **C07H 5/10; A61K 31/70**
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20030050.1

(22) 13.05.2003

(46) 30.01.2004, Бюл. №1

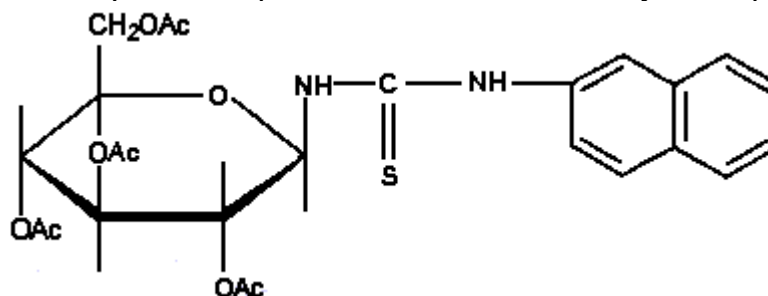
(71)(73) Институт химии и химической технологии НАН КР, Кыргызский национальный университет им. Ж. Баласагына (KG)

(72) Джаманбаев Ж.А., Абдурашитова Ю.А., Сарымзакова Р.К., Дермугин В.С., Сулайманкулов К.С., Эрназарова Б.К. (KG)

(56) Демидов Н.В. Антигельминтики в ветеринарии. - М.: Колос, 1982. - С. 220-225

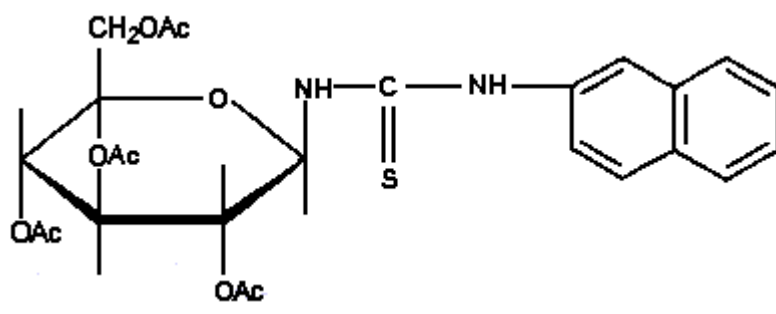
(54) **Глюкопиранозилнафтилтиомочевина, обладающая антигельминтной активностью**

(57) Изобретение относится к получению нового химического соединения, которое применяется в ветеринарии. Задачей изобретения является синтез нового соединения, проявляющего антигельминтную активность, не характерную для известных структурных аналогов в сочетании с низкой токсичностью. Поставленная задача решается синтезом и использованием глюкопиранозилнафтиламинтиомочевины следующей формулы:



обладающей антигельминтной активностью, который может найти применение в ветеринарии для лечения гименолипедоза и может служить основой для разработки антигельминтного препарата для борьбы с цитодозами животных. 1 п. ф-лы.

Предлагаемое изобретение относится к новому химическому соединению, конкретно глюкопиранозилнафтиламинтиомочевине (формула I)



и может быть использовано в ветеринарии.

Структурным аналогом предлагаемого соединения является N-метил-N'-β-D-глюкопиранозил-N₁-нитрозомочевина, обладающая противоопухолевой активностью (Жаманбаев Ж.А., Островская Л.А., Афанасьев В.А. Химиотерапия опухолей в СССР. - М, 1988. Вып. 52.-С. 145-152).

Наиболее близким к описываемому соединению по физиологической активности является цестоцид-феналидон (фенасал) (Демидов Н.В. Антигельминтики в ветеринарии. - М.: Колос, 1982. - С. 220-225).

Задача изобретения - синтез нового соединения, проявляющего антигельминтную активность, не характерную для известных структурных аналогов, в сочетании с низкой токсичностью.

Поставленная задача решается синтезом и использованием глюкопиранозилнафтиламинтиомочевины, которая является соединением формулы (I), обладающим антигельминтным действием.

Соединение формулы (I) получают в результате реакции взаимодействия гликозилотиоцианата с α-нафтиламином в среде абсолютного ацетонитрила при температуре кипения растворителя.

В круглодонную двугорлую колбу, снабженную обратным холодильником, помещают 0.1 г (0.0003 моль) 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β,D-глюкопиранозилизотиоцианата, растворяют в 5 мл абсолютного ацетонитрила и добавляют 0.04 г (0.0003 моль) α-нафтиламина, нагревают, контролируя ход реакции тонкослойной хроматографией в системе: хлороформ-ацетонитрил = 5:1; хлороформ-ацетонитрил = 10:0.5. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из водного метанола:

$T_{пл.} = 212-213^{\circ}C$

$R_f = 0.5$

Выход: 0.112 г (81.75%).

Вычислено (%): Найдено (%):

C-56.38 C-56.32

H-5.299 H-5.41

N-5.26 N-5.18.

В ИК-спектрах характерными для соединения (I) являются области валентных колебаний: 1736 см^{-1} относится к валентным колебаниям C=O-групп (амид-1), 1544 см^{-1} - деформационные колебания N-H-группы (амид-2), полоса в области 3316 см^{-1} и 1600 см^{-1} относится к валентным колебаниям N-H-группы.

В ПМР-спектре обнаружены сигналы протонов при углеродных атомах углеводной цепи в области $\delta=6.0-5.9$ м.д. Сигналы при $\delta=8.0-7.4$ м.д. следует отнести к протонам нафтиламинного фрагмента. Ацетатные группы проявляются в области $\delta=2.0-1.9$ м.д.

Антигельминтную активность глюкопиранозилнафтиламинтиомочевины (глюконафт) испытывали в Кыргызском научно-исследовательском институте животноводства, ветеринарии и пастбищ по контролю, сертификации и стандартизации ветеринарных препаратов.

Опыты проводили на 40 особях гименолепидозных мышей, которых разделили на 4

группы по 10 мышей в каждой по принципу аналогов. Вводили глюкopiранозилнафтиламинтиомочевину перорально в виде 1 % водной суспензии с крахмалом в дозе 100 мг/кг живой массы (то есть ниже порога его токсичности) первой группы мышей. Второй группе давали феналидон, третьей - сульфат меди также перорально в той же концентрации в дозе по 100 мг/кг. Четвертая группа мышей дегельминтизации не подвергалась, служила контролем. Через 3-4 дня после введения препарата всех животных забивали, их кишечники вскрывали для подсчета оставшихся гельминтов и выводили среднее по группам. На основе полученных цифровых данных определяли экстенсивность (ЭЭ) и интенсивность (ИЭ) препаратов. Результаты опыта показали, что контрольные мыши все оказались инвазированными *H. нана*, их суммарное количество составило 26 экземпляров. Глюконафт в дозе 100 мг/кг показывает специфическое антигельминтное действие при гименолипедозе белых мышей (ЭЭ = 90 %, ИЭ = 92.3 %).

Изучали острую токсичность глюконафта на клинически здоровых беспородных белых мышах с живой массой 20-26 г. Вещество вводили им перорально в виде 10-20 % водной суспензии с Твин-80 в различных дозах с помощью шприца, снабженного специальным металлическим зондом.

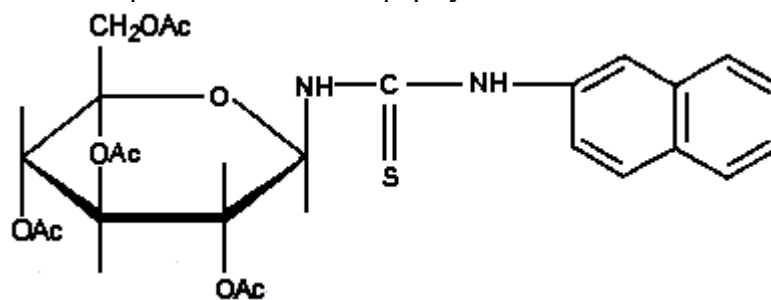
Действие каждой дозы проверяли на группе из 6 мышей, а 6 мышей - контроль, получали воду без препарата. Наблюдения за животными велось в течение 9 дней, учитывая общее состояние поведения, аппетит, температуру тела, дыхание, сердцебиение и гибель их. Трупы павших животных вскрывали, а внутренние органы подвергли визуальному осмотру. Цифровые данные опытов подвергли статистической обработке по методу пробит-анализа с использованием обычной миллиметровой бумаги. Максимально переносимая доза глюконафта для белых мышей составляет 900 мг/кг, ЛД₁₆ - 1170 мг/кг, среднесмертельная доза - 1580 (1410-1769.6) мг/кг, ЛД₈₄ - 2010 мг/кг, а абсолютно смертельная доза - 2100 мг/кг живой массы животных.

Среднесмертельная доза (ЛД₅₀) для глюконафта при пероральном введении белым мышам составила 1580 (1410-1769.6) мг/кг что по классификации токсичности химических веществ относят к классу малотоксичных химических веществ.

Новое соединение по сравнению со структурным аналогом проявляет антигельминтное действие при гименолипедозе, в то время как структурный аналог *N*-метил-*N'*-β, *D*-глюкopiранозил-*N*-нитрозомочевина обладает противоопухолевым действием. По сравнению с аналогом эффективность, (против гименолипедоза) глюконафта ЭЭ = 90 %, ИЭ = 84.6 %, тогда как у феналидона ЭЭ = 90 %, ИЭ = 92.3 %. Кроме того, глюконафт дополнительно обладает антибактериальным действием против сальмонеллезной культуры.

Формула изобретения

Глюкопиранозилнафтилтиомочевина формулы:



проявляющая антигельминтную активность.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Усубакунова З.К.
Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03