

Даний винахід стосується застосування піперазинів для посилення ендopаразитицидної дії циклічних депсипептидів у ендopаразитицидних засобах.

Піперазини і їх ефективність проти ендopаразитів загальновідомі. (Mehlhorn et al., Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen, 2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, (1995), Mehlhorn et al., Diagnostik und Therapie der Parasitosen von Haus, Nutz- und Heimtieren, 2. Auflage, Gustav Fischer Verlag, (1993).

Циклічний депсипептид PF 1022 і його ефективність проти ендopаразитів відомі з EP-OS382 173.

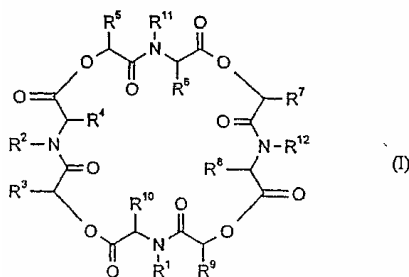
Далі циклічні депсипептиди і їх ендopаразитицидна дія були предметом EP-OS 0626375, EP-OS 0626376 і WO 93/25543.

Предметом даного винаходу є застосування піперазинів для посилення ендopаразитицидної дії циклічних депсипептидів, що містять амінокислоти і гідроксикарбонові кислоти у якості кільцевих структурних елементів і 24 кільцевих атомів.

Предметом даного винаходу є, крім того, ендopаразитицидний засіб, який містить піперазин разом з циклічними депсипептидами, що містять амінокислоти і гідроксикарбонові кислоти у якості кільцевих структурних елементів і 24 кільцевих атомів.

Предметом даного винаходу є, крім того, застосування піперазинів разом з циклічними депсипептидами, що містять амінокислоти і гідроксикарбонові кислоти у якості кільцевих структурних ланок і 24 кільцевих атомів, для приготування ендopаразитицидних засобів.

До циклічних депсипептидів з 24 кільцевими атомами відносять сполуки загальної формули (I),



у якій  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> незалежно один від одного означають C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-галогеналкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, аралкіл, арил,  
R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>9</sup> незалежно один від одного означають водень чи нерозгалужений чи розгалужений C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-

алкіл, незаміщений чи заміщений гідроксилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксил, карбоксил, (-C(=O)OH), карбоксиамідом,

(-O-C(=O)-NH<sub>2</sub>), імідазолілом, індолілом, гуанідино, -SH, чи C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо, а також арил чи аралкіл, що можуть бути заміщені галогеном, гідроксилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксил, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно один від одного означають водень, нерозгалужений C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, які можуть бути заміщені гідроксилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, карбоксил, карбоксиамідом, імідазолілом, індолілом, гуанідино, SH, чи C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо, а також арил чи аралкіл, які можуть бути заміщені галогеном, гідроксилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, а також їх оптичні ізомери і рацемати.

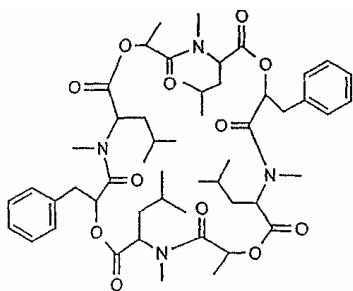
Краще застосовувати сполуки формули (I), у яких  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> незалежно один від одного означають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-, втор-, трет.-бутил чи феніл, незаміщений чи заміщений галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілом, гідроксилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, а також бензил чи фенілетил, які можуть бути заміщені зазначеними для фенілу замісниками і R<sup>3</sup> - R<sup>10</sup> мають вищевказані значення.

Найкращі сполуки формули (I), у яких

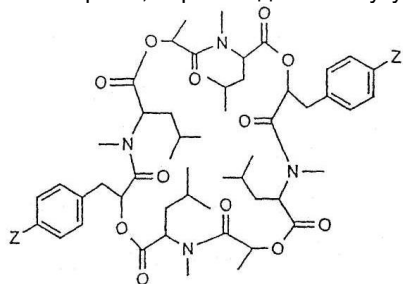
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> незалежно один від одного означають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-, втор-, трет.-бутил, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>9</sup> означають водень, нерозгалужений чи розгалужений C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкіл, зокрема метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-, втор-, трет.-бутил, які можуть бути заміщені C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, зокрема метокси, етокси, імідазолілом, індолілою чи C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілтіо, зокрема метилтіо, етилтіо, а також феніл, бензил чи фенілетил, які можуть бути заміщені галогеном, зокрема хлором і R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>10</sup> незалежно один від одного означають водень, метил, етил, н-пропіл, н-бутил, виніл, циклогексил, які можуть бути заміщені метокси, етокси, імідазолілом, індолілом, метилтіо, етилтіо, а також ізопропіл, втор.-бутил, а також феніл, бензил чи фенілетил, які можуть бути заміщені галогеном.

Далі в якості депсипептиду з 24 кільцевими структурними елементами варто згадати депсипептид з EP-OS

382 173, відомий як сполука PF 1022 наступної формули:



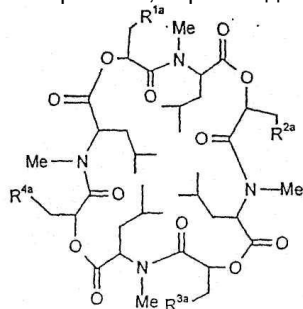
Крім того, у якості депсипептиду варто згадати сполуку з РСТ-заявки WO 93/19053.  
Зокрема, варто згадати сполуку з РСТ-заявки WO 93/19053, яка має наступну формулу:



у якій

Z означає морфолініл, нітро, аміно, моно- чи диметиламіно, найкращий морфоніліл.

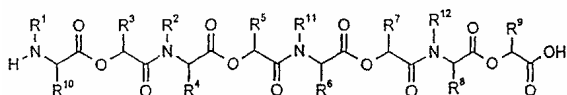
Крім того, варто згадати сполуку наступної формули:



у якій

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$  незалежно один від одного означають водень,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкіл чи арил, зокрема феніл, які можуть бути заміщені гідроксилом,  $C_1$ - $C_{10}$ -алкоксилом чи галогеном.

Сполуки формули (I) можуть бути отримані циклізацією незамкнених октадепсипептидів формули (II):



(II)

у якій

$R^1$  -  $R^{12}$  мають вищевказані значення,

у присутності розріджувачів і в присутності реагентів, що призводять до циклізації.

В якості реагентів, що призводять до циклізації, придатні всі сполуки, які призначені для утворення амідних зв'язків (дивися, наприклад Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2; Bodanszky et al., Peptide Synthesis 2nd. (Wiley/Sons, New York 1976).

Перевага надається наступним реагентам і методам: метод для одержання ефірів з пентафторфенолом (Pfp), N-гідроксисукцинімідом, 1-гідроксибензотриазолом, сполука з карбодіімідами, такими як дициклогексилкарбодіїмід чи N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етил-карбодіїмід (Ebc), а також метод для одержання ангідридів чи сполуки з реагентами, що містять фосфоній, такими як бензотриазол-1-іл-окси-трис(диметиламінофосфоній)-гексафторфосфат (BOP), хлорид біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)-фосфонію (BOP-Cl), чи з реагентами, що містять ефіри фосфонові кислоти, такими як діетиловий ефір ціанфосфосфонові кислоти (DEPC) і дифенілфосфарилазид (DPPA).

Найкраща сполука з хлоридом біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)-фосфонію (BOP-Cl) і N'-(3-диметиламінопропіл)-N-етил-карбодіїмідом (EDC) у присутності 1-гідроксибензотриазолу (HOBt).

Реакція відбувається при температурі 0-150°C, краще при 20-100°C, найкраще при кімнатній температурі.

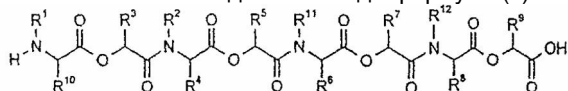
В якості розріджувача придатні всі інертні органічні розчинники. До них відносяться, зокрема, аліфатичні й ароматичні, у разі потреби, галогеновані вуглеводні, такі як пентан, гексан, гептан, циклогексан, петролейний ефір, бензин, лігроїн, бензол, толуол, метиленхлорид, етиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець, хлорбензол і о-дихлорбензол, крім того, ефіри, такі як діетиловий ефір, дибутиловий ефір, етиленгліколю і диметиловий ефір діетиленгліколю, тетрагідрофуран і діоксан, а також кетони, такі як ацетон, метил етил кетон, метилізопропілкетон і метилізобутилкетон, крім того, складні ефіри, такі як метиловий ефір оцтової кислоти й етиловий ефір оцтової кислоти, крім того, нітрили, такі як, наприклад, ацетонітрил і

пропіонітрил, бензонітрил, динітрил глутарової кислоти, понад цього амід, такі як, наприклад, диметилформаїд, диметилацетамід і N-метилпіролідон, а також диметилсульфоксид, тетраметиленсульфон і триамід гексаметилфосфорної кислоти.

Сполуки формули (II) і реагенти, що призводять до циклізації, застосовуються в співвідношенні 1:1-1:1,5 стосовно один одного. Кращим є приблизно еквімолярне співвідношення.

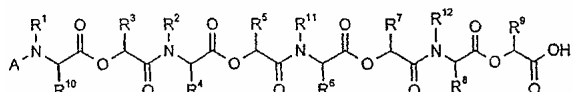
Після завершення реакції розріджувач відганяють, а сполуку формули (I) очищають звичайним методом, наприклад, хроматографічно.

Незамкнені октадепсипептиди формули (II)



(II)

у якій замісники мають вищевказані значення, можуть бути отримані гідрогенолізом сполуки формули (III),



(III)

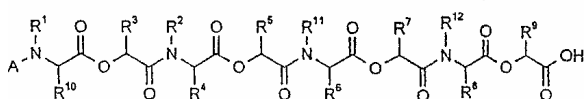
у якій

A бензил, а

R<sup>1</sup>-R<sup>12</sup> мають вищевказані значення.

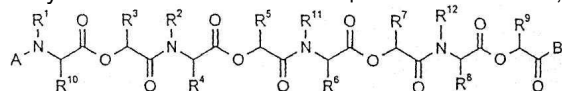
у присутності розріджувачів і каталізаторів.

Сполуки формули (III)



(III)

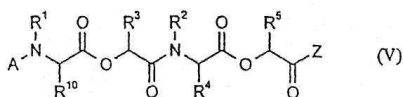
у якій замісники мають вищевказані значення, можуть бути отримані гідролізом сполуки формули (IV)



(IV)

у якій замісники A, і R<sup>1</sup>-R<sup>12</sup> мають вищевказані значення, а B означає трет.-бутокс.

Сполуки формули (IV), а також їх стереоізомери можуть бути отримані конденсацією тетрадепсипептидів формули (V)



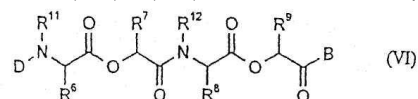
(V)

у якій

A бензил,

Z гідроксил, а

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>10</sup> мають вищевказані значення і тетрадепсипептидів формули (VI)



(VI)

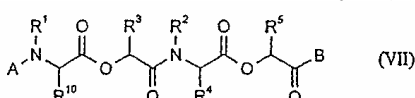
у якій

D водень,

B трет.-бутокс, а

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> мають вищевказані значення у присутності розріджувачів і реагентів, що призводить до циклізації.

Тетрадепсипептиди формули (V) одержують шляхом омилання депсипептидів формули (VII)



(VII)

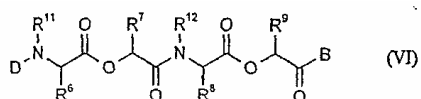
у якій

A бензил,

B трет.-бутокс, а

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і R<sup>10</sup> мають вищевказані значення у присутності одного з розріджувачів і однієї з протондонорної кислоти.

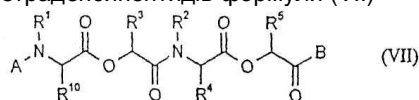
Тетрадепсипептиди формули (VI)



У якій

D водень,

В трет.-бутокси, а всі інші замісники мають вищевказані значення одержують гідрогенолізом тетрадепептидів формули (VII)



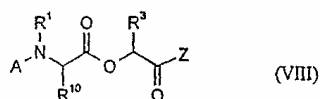
у якій

А бензил,

В трет.-бүтокси, а

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$  і  $R^{10}$  мають вищевказані значення у присутності розріджувачів і каталізаторів.

Тетрадепсипептиди формули (VII) можуть бути отримані конденсацією депсипептидів формули (VIII)



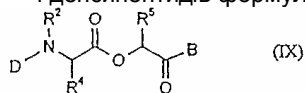
у якій

А бензил

Z гідроксил, а

$R^1, R^3$  і  $R^{10}$  мають вищевказані значення

і депсипептидів формули (IX)



у якій

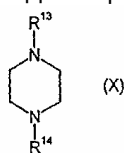
D водень.

В трет.-бутокси, а

$R^2$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають вищевказані значення у присутності розріджувачів і реагентів, що призводять до циклізації.

Відомі з WO 93/19053 відповідно з EP-OS 382173 депсипептиди можуть бути отримані за описаними там методами.

До піперазинів відносяться всі сполуки формули (X)



у якій

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно один від одного однакові чи різні замісники з групи водень, відповідно незаміщені чи заміщені алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил, атакож-CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> чи -CSNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, де

$R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно один від одного однакові чи різні замісники з групи водень, відповідно незаміщені чи заміщені алкіл чи циклоалкіл.

Кращі сполуки формули (X), у якій

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно один від одного однакові чи різні замісники з групи водень, відповідно незаміщені чи заміщені  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл, а також-CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> чи -CSNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, де

$R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно один від одного однакові чи різні замісники з групи водень, відповідно незаміщені чи заміщені  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл.

Найкращі сполуки формули (X), у якій

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно один від одного однакові чи різні замісники з групи водень, відповідно незаміщені чи заміщені  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $C_6$ -циклоалкіл, а також-CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> чи-CSNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, де

R<sup>15</sup> і R<sup>16</sup> незалежно один від одного однакові чи різні замісники з групи водень, відповідно незаміщені чи заміщені C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, C<sub>6</sub>-циклоалкіл.

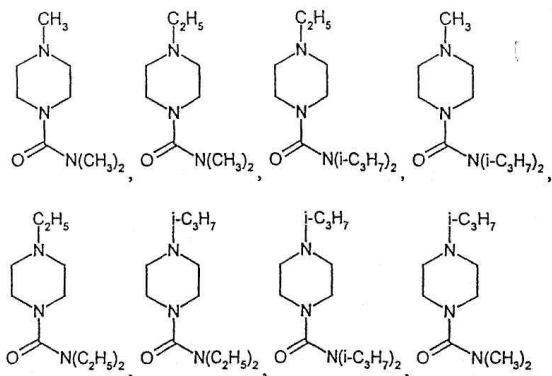
Ще кращі сполуки формули (X), у якій

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно один від одного однакові чи різні замісники з групи водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл,  $C_1$ - $C_4$ -галоалкіл з 1-9 однаковими чи різними атомами галогену з групи фтор, хлор чи бром, а також  $C_6$ -циклоалкіл,  $-CONR^{15}R^{16}$  чи  $-CSNR^{15}R^{16}$ , де

$R^{15}$  і  $R^{16}$  незалежно один від одного однакові чи різні замісники з групи водень, відповідно незаміщені чи заміщені  $C_1$ - $C_4$ -алкіл чи  $C_6$ -циклоалкіл.

Для приклада, але не для обмеження можна назвати наступні сполуки:

піперазин, діетилкарбамазин, N,N'-диметилпіперазин, N-метилпіперазин, N,N'-діетилпіперазин, N-етилпіперазин, N-етил-N'-метилпіперазин, N,N'-дипропілпіперазин, N-пропілпіперазин, N-етил-N'-пропілпіперазин, N-метил-N'-пропілпіперазин, N-циклогексилпіперазин, N,N'-дициклогексилпіперазин,



спеціально варто було б відзначити піперазин і діетилкарбамазин.

Піперазини це загальновідомі органічні сполуки, комерційно доступні або які можна одержати відомими методами (Mehlhorn et al. Diagnostik und Therapie der Parasitosen des Menschen 2. Auflage, Gustav Fischer (1995), Mehlhorn et al. Diagnostik und Therapie der Parasitosen von Haus-, Nutz- und Heimtieren, 2. Auflage, Gustav Fischer (1993)).

Засіб за винаходом при незначній токсичності для теплокровних придатний для придушення патогенних ендопаразитів, що зустрічаються в людей при догляді за тваринами, у тваринництві при практичному використанні худоби, розведенні тварин, у зоопарках, експериментальному і дослідницькому використанні тварин і в домашніх тварин. Вони виявляють активність проти шкідників на всіх чи на окремих стадіях розвитку, а також проти видів зі стійкою і нормальною чутливістю. При придушенні патогенних ендопаразитів повинні бути знижені захворюваність, смертність і падіння виробництва (наприклад, при виробництві м'яса, молока, вовни, шкіри, яєць, меду і т.д.), так що завдяки використанню біологічно активних речовин стає можливим ощадливий і простий догляд за тваринами. До патогенних ендопаразитів відносять цестоди, трематоди, нематоди, зокрема, акантоцефали:

Із загону Pseudophyllidea, наприклад: *Diphyllbothrium* spp., *Spirometra* spp., *Schistocephalus* spp., *Ligula* spp., *Bothridium* spp., *Diphlogonoporus* spp..

Із загону Cyclophyllidea, наприклад: *Mesocostoides* spp., *Anoplocephala* spp., *Paranoplocephala* spp., *Moniezia* spp., *Thysanosomus* spp., *Thysaniezia* spp., *Avitellina* spp., *Stilesia* spp., *Cittotaenia* spp., *Andrya* spp., *Bertiella* spp., *Taenia* spp., *Echinococcus* spp., *Hydatigera* spp., *Davainea* spp., *Raillietina* spp., *Hymenolepis* spp., *Echinolepis* spp., *Echinocotyle* spp., *Diorchis* spp., *Dipylidium* spp., *Joyeuxiella* spp., *Diplopylidium* spp..

3 підкласу Monogenea наприклад: *Gyrodactylus* spp., *Dactylogyrus* spp., *Polystoma* spp.

3 підкласу Digenea наприклад: *Diplostomum* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Schistosoma* spp., *Trichobilharzia* spp., *Ornithobilharzia* spp., *Austrobilharzia* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Leucochloridium* spp., *Brachylaima* spp., *Echinostoma* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinochasmus* spp., *Hypoderaeum* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp., *Fasciolopsis* spp., *Cyclocoelum* spp., *Typhocoelum* spp., *Paramphistomum* spp., *Calicophoron* spp., *Cotylophoron* spp., *Gigantocotyle* spp., *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Notocotylus* spp., *Catantropis* spp., *Plagiorchis* spp., *Prosthogonimus* spp., *Dicrocoelium* spp., *Eurytrema* spp., *Troglostrongylus* spp., *Paragonimus* spp., *Collyriclum* spp., *Nanophyetus* spp., *Opisthorchis* spp., *Clonorchis* spp., *Metorchis* spp., *Heterophyes* spp., *Metagonimus* spp..

Із загону Enoplida, наприклад: *Trichuris* spp., *Capillaria* spp., *Trichomosoides* spp., *Trichinella* spp..

Із загону Rhabditiida, наприклад: *Micronema* spp., *Strongyloides* spp..

Із загону Strongylida, наприклад: *Strongylus* spp., *Triodontophorus* spp., *Oesophagodontus* spp., *Trichonema* spp., *Gyaloccephalus* spp., *Cylindropharynx* spp., *Poteriostomum* spp., *Cyclocercus* spp., *Cylicostephanus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., *Stephanurus* spp., *Ancylostoma* spp., *Uncinaria* spp., *Bunostomum* spp., *Globocephalus* spp., *Syngamus* spp., *Cyathostomum* spp., *Metastrongylus* spp., *Dictyocaulus* spp., *Muellerius* spp., *Protostrongylus* spp., *Neostrongylus* spp., *Cystocaulus* spp., *Pneumostrongylus* spp., *Spicocaulus* spp., *Elaphostrongylus* spp., *Parelaphosirongylus* spp., *Crenosoma* spp., *Paracrenosoma* spp., *Angiostrongylus* spp., *Aelurostrongylus* spp., *Filaroides* spp., *Parafilaroides* spp., *Trichostrongylus* spp., *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Marshallagia* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Hyostomylus* spp., *Obeliscoides* spp., *Amidostomum* spp., *Oilulanus* spp., *Cylicocyclus* spp., *Crateostomum* spp., *Cylicodontophorus* spp..

Із загону Oxyurida, наприклад: *Oxyuris* spp., *Enterobius* spp., *Passalurus* spp., *Syphacia* spp., *Aspiculuris* spp., *Heterakis* spp..

Із загону Ascaridia, наприклад: *Ascaris* spp., *Toxascaris* spp., *Toxocara* spp., *Parascaris* spp., *Anisakis* spp., *Ascaridia* spp..

Із загону Spirurida, наприклад: *Gnathostoma* spp., *Physaloptera* spp., *Thelazia* spp., *Gondylonema* spp., *Habronema* spp., *Parabronema* spp., *Draschia* spp., *Dracunculus* spp..

Із загону Filariida, наприклад: *Stephanofilaria* spp., *Parafilaria* spp., *Setaria* spp., *Loa* spp., *Dirofilaria* spp., *Litomosoides* spp., *Brugia* spp., *Wuchereria* spp., *Onchocerca* spp..

Із загону Gigantorhynchida, наприклад: *Filicollis* spp., *Moniliformis* spp., *Macracanthorhynchus* spp., *Prosthenorchis* spp..

До корисних і племінних тварин відносяться такі ссавці, як, наприклад, велика рогата худоба, коні, вівці, свині, кози, верблюди, бегемоти, осли, кролики, лані, північні олені, хутрові тварини такі як, наприклад, норки, шиншили, єноти, птахи такі, як, наприклад, курки, гусаки, індички, качки, страуси, прісноводні і морські риби, такі, як, наприклад, форелі, коропа, вугри, рептилії, комахи, такі як, наприклад, медоносні бджоли і гусениці шовкопряда.

До лабораторних і піддослідних тварин відносяться миші, пацюки, морські свинки, хом'яки, собаки і коти.

До домашніх тварин відносяться собаки і кішки.

Застосування може бути, як профілактичне, так і терапевтичне.

Застосування сумішей біологічно активних речовин здійснюють безпосередньо, як таких, чи у вигляді придатних препаратів ентерально, парентерально, дермально, через ніс, шляхом обробки навколишнього середовища чи за допомогою формованих виробів, що містять біологічно активну речовину, таку як, наприклад, смуги, пластинки, стрічки, нашійники, вушні мітки, стрічки для кінцівок, пристосування для маркування.

Ентеральне застосування сумішей біологічно активних речовин здійснюють, наприклад, орально у вигляді порошку, таблеток, капсул, паст, сиропу (рідини), гранульованого продукту, оральних розчинів, придатних до вживання, суспензій і емульсій, пігулок, медикаментозних добавок до їжі чи питної води. Дермальне застосування здійснюють, наприклад, шляхом занурення (мочання), набризкування (розпилення) чи наливання (розливання і поливу ділянки). Парентеральне застосування здійснюють, наприклад, у вигляді ін'єкції (внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно) чи за допомогою імплантатів.

Придатними препаративними формами є:

Розчини, як наприклад, розчини для ін'єкцій, розчини для орального введення, концентрати для орального введення після розведення, розчини для нанесення на шкіру чи введення в порожнини тіла, препарати у вигляді настоїв, гелі;

емульсії і суспензії для орального чи дермального застосування, а також для ін'єкції; напівтверді препарати;

препарати, у яких суміші біологічно активних речовин перероблені в мазі або в емульсії типу масло-в-воді або вода-в-маслі;

тверді препарати, такі як, наприклад, порошки, попередньо приготовлені суміші чи концентрати, гранульовані речовини, кульки, таблетки, пігулки, капсули;

аерозолі й інгалятори, формовані вироби, що містять суміші біологічно активних речовин.

Розчини для ін'єкцій вводять внутрішньовенно, внутрішньом'язово і підшкірно.

Розчини для ін'єкцій одержують шляхом розчинення суміші біологічно активних речовин у придатному розчиннику і додавання можливих добавок, таких як агенти, кислоти, основи, буферні солі, антиоксиданти, консерванти, що сприяють розчиненню. Розчини фільтрують у стерильних умовах і розфасовують.

В якості розчинників варто згадати фізіологічно переносимі розчинники, такі як вода, спирти, такі як, етанол, бутанол, бензиловий спирт, гліцерин, лпропіленгліколь, поліетиленгліколь, N-метилпіролідон, а також їх суміші.

Суміші біологічно активних речовин також можуть, у разі потреби, розчинятися у фізіологічно переносимих рослинних чи синтетичних маслах, придатних для ін'єкції.

У якості агентів, що сприяють розчиненню агентів, варто згадати: розчинники, що сприяють розчиненню суміші біологічно активних речовин в основному розчиннику або запобігають їх осадженню. Прикладами є полівінілпіролідон, поліоксиетиловане касторове масло, поліоксиетилований складний ефір сорбінової кислоти.

У якості консервантів варто згадати: бензиловий спирт, трихлорбутанол, ефіри п-гідроксибензойної кислоти, н-бутанол.

Оральні розчини застосовуються безпосередньо. Концентрати застосовуються орально після попереднього розведення до необхідної концентрації. Оральні розчини і концентрати одержують так само, як описано для ін'єкційних розчинів, але при цьому можна відмовитися від умови стерильності.

Розчини для дермального застосування накачують, намазують, утирають, набризкують чи напилують. Ці розчини виготовляють так само, як описано для ін'єкційних розчинів.

При виготовленні може бути вигідним додавання загусника. До загусників відносяться: неорганічні загусники, такі як бентоніт, колоїдна кремінна кислота, моностеарат алюмінію, органічні загусники, такі як похідні целюлози, полівініловий спирт і його співполімери, акрилати і метакрилати.

Гелі наносять або намазують на шкіру чи вносять у порожнину тіла. Гелі виготовляють шляхом змішування розчинів, які готують, як було описано для ін'єкційних розчинів, з такою кількістю відповідного загусника, щоб утворилася прозора маса з консистенцією, придатною для намазування. У якості загусників використовуються вже описані вище загусники.

Рідкі препаративні форми наливають або набризкують на обмежену область шкіри, при цьому біологічно активні речовини проникають у шкіру і проявляє системну активність.

Рідкі препаративні форми виготовляють шляхом розчинення, суспендування чи емульгування біологічно активних речовин у придатних переносимих шкірою розчинниках чи сумішах розчинників. У разі потреби, додають додаткові допоміжні речовини, такі як, наприклад, барвники, що сприяють усмоктуванню речовини, антиокиснювачі, світлостабілізатори, адгезиви.

У якості розчинників варто згадати: воду, алкілові спирти, гліколи, поліетиленгліколи, поліпропіленгліколи, гліцерин, ароматичні спирти, такі як, наприклад, бензиловий спирт, феноксетанол, складні ефіри, такі як, наприклад, оцтовий ефір, бутилацетат, бензилбензоат, прості ефіри, такі як, наприклад, алкіленглікольалкілові ефіри, як дипропіленглікольмонометилловий ефір, діетиленглікольмонобутиловий ефір, кетони, такі як, наприклад, ацетон, метилетилкетон, ароматичні і/чи аліфатичні вуглеводні, рослинні чи синтетичні масла, диметилформамід (ДМФА), диметилацетамід, N-метилпіролідон, 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-діоксолан.

У якості барвників можуть бути використані будь-які дозволені для застосування для тварин барвники у вигляді розчину чи суспензії.

Речовини, що сприяють усмоктуванню, являють собою, наприклад, диметилсульфоксид (ДМСО), різні масла, такі як ізопропілмірилат, дипропіленглікольпеларгонат, силіконове масло, складні ефіри жирних кислот, тригліцериди, спирти жирного ряду.

У якості антиокиснювачів можна використовувати сульфіти чи метабісульфіти, такі як, наприклад,

метабісульфіт калію, аскорбінова кислота, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксианізол, токоферол.

Світлостабілізатором є, наприклад, новантисолова кислота.

У якості адгезивів можна використовувати похідні целюлози, похідні крохмалю, поліакрилати, натуральні полімери, такі як альгінати, желатин.

Емульсії можна застосовувати орально, наносити на шкіру чи у вигляді ін'єкцій. Емульсії використовують у вигляді або вода-в-маслі, або масло-в-воді.

Емульсії готують шляхом розчинення суміші, що містить біологічно активну речовину, у гідрофобній чи гідрофільній фазі, після чого фазу гомогенізують з розчинником другої фази за допомогою придатних емульгаторів і, у разі потреби, додаткових допоміжних речовин, таких як барвники, речовини, що сприяють усмоктуванню, консерванти, антиокиснювачі, світлостабілізатори, загусники.

У якості гідрофобної фази (масло) варто назвати: парафінове масло, силіконове масло, натуральні рослинні масла, такі як, наприклад, кунжутне, мигдальне, . касторове, синтетичні тригліцериди, такі як, наприклад, тригліцерид каприлової/капрінової кислоти, суміш тригліцеридів рослинних жирних кислот з довжиною ланцюжка C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> чи інших спеціально відібраних природних жирних кислот, суміші неповних гліцеридів ненасичених чи насичених жирних кислот, які можуть містити гідроксильні групи, моно- і диігліцериди C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> жирних кислот.

Складні ефіри жирних кислот, такі як, наприклад, етилстеарат, ди-н-бутириладипат, складний гексильовий ефір лауринової кислоти, дипропілен-глікольпеларгонат, складні ефіри розгалужених жирних кислот із середньою довжиною ланцюжка з насиченими спиртами жирного ряду з довжиною ланцюжка C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>, ізопропілміристат, ізопропілпальмітат, складні ефіри каприлової/капрінової кислоти з насиченими спиртами жирного ряду з довжиною ланцюжка C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, ізопропілстеарат, складні олеїнові ефіри масляної кислоти, складні децилові ефіри масляної кислоти, етилолеат, складні етилові ефіри молочної кислоти, воскоподібні ефіри жирних кислот, такі як, наприклад, штучний жир, виділений з качиних залоз, дибутилфталат, складні діізопропілові ефіри адипінової кислоти, останні з двох застосовуються у вигляді суміші ефірів і інш.

До спиртів жирного ряду відносяться ізо-тридециловий спирт, 2-октилдодеканол, цетилстеріловий спирт, олеїловий спирт.

До жирних кислот відносяться, наприклад, олеїнова кислота чи її суміші.

У якості гідрофільної фази варто назвати: воду, спирти, такі як, наприклад, пропіленгліколь, гліцерин, сорбітол чи їх суміші.

У якості емульгаторів варто назвати: неіоногенні поверхнево-активні речовини (ПАВ), наприклад, поліоксиетіловану касторову олію, поліоксиетіловані сорбітан-моноолеат, сорбітанмоностеарат, гліцеринмоностеарат, поліоксиетилстеарат, алкілфенольний полігліколевий ефір;

амфолітичні ПАВ, такі як, наприклад, ди-натрій-N-лаурил-β-імінодипропіонат чи лецитин;

аніоноактивні ПАВ, такі як, наприклад, натрій лаурилсульфат, ефіросульфати спиртів жирного ряду, моноетаноламінова сіль полігліколь-ефірвміщуючого моно-/діалкілового ефіру ортофосфорної кислоти;

катионоактивні ПАВ, такі як, наприклад, цетилтриметиламоній хлорид.

У якості додаткових допоміжних речовин варто назвати: речовини, що підвищують в'язкість і стабілізуючі емульсії, такі як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза й інші похідні целюлози і крохмалю, поліакрилати, альгінати, желатин, гуміарабік, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, співполімери метилвінілового ефіру й ангідриду малеїнової кислоти, поліетиленгліколі, воски, колоїдна кремнієва кислота чи суміші названих речовин.

Суспензії можна застосовувати орально, дермально або у вигляді ін'єкцій. Їх одержують шляхом суспендування біологічно активної речовини в рідкому носії, у разі потреби, з додаванням додаткових допоміжних речовин, таких як, наприклад, змочувачі, барвники, речовини, що сприяють усмоктуванню консерванти, антиокиснювачі і світлостабілізатори.

В якості рідких носіїв варто назвати будь-як гомогенні розчинники і суміші таких розчинників.

У якості змочувачів (диспергаторів) варто назвати наведені вище поверхнево-активні речовини (ПАВ).

У якості додаткових допоміжних речовин варто назвати наведені вище додаткові речовини.

Напівтверді препарати (пасти) можна застосовувати орально чи шляхом нанесення на шкіру. Вони відрізняються від вище описаних суспензій і емульсій тільки своєю більшою високою в'язкістю.

Для приготування твердих препаративних форм біологічно активну речовину змішують із придатними носіями, у разі потреби, з додаванням допоміжних речовин і додають бажану форму.

У якості носіїв варто назвати фізіологічно переносимі тверді інертні речовини. У якості таких слугують органічні і неорганічні речовини. До неорганічних речовин відносяться, наприклад, хлорид натрію, карбонати, такі як, наприклад, карбонат кальцію, гідрокарбонати, окис алюмінію, кремнієва кислота, глинозем, осаджений чи колоїдний діоксид кремнію, фосфати.

Органічні речовини являють собою цукор, целюлозу, харчові продукти і корми, такі як, наприклад, порошкоподібне молоко, м'ясо-кісткове борошно, борошно з зерна і зернова дерть, крохмаль.

У якості допоміжних речовин можна використовувати згадані вище консерванти, антиокиснювачі, барвники.

Придатними додатковими допоміжними речовинами є мастило і мастильні речовини, такі як, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, бентоніт, деструктуючі речовини, такі як, наприклад, крохмаль або поперечнозшитий полівінілпіролідон, зв'язуючі, такі як, наприклад, крохмаль, желатин чи лінійний полівінілпіролідон, а також сухі зв'язуючі, такі як, наприклад, мікрокристалічна целюлоза.

Біологічно активні речовини можуть бути представлені в препаративних формах, також у суміші з іншими речовинами, що проявляють синергізм, або з іншими біологічно активними речовинами, які мають ефективність проти патогенних ендопаразитів. Такими біологічно активними речовинами є 5,6-тетрагідро-6-феніл-імідазотіазол, бензімідазолкарбамат, пірантел.

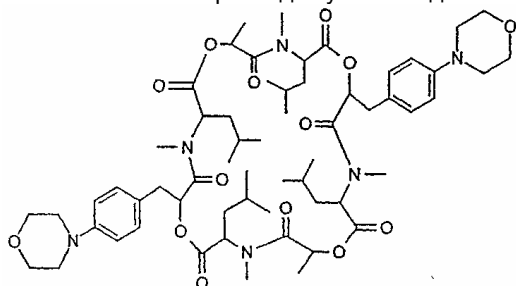
Готові до застосування препаративні форми містять біологічно активну речовину в концентрації від 10ч./міл. до 20ваг.%, переважно 0,1-10ваг.%.

Препаративні форми, які розбавляють перед застосуванням, містять біологічно активну речовину в концентраціях 0,5-90ваг.%, переважно 5-50ваг.%.

Загалом, виявилось вигідним застосовувати засіб за винаходом в кількості, приблизно, 10-100мг біологічно активної речовини на кг маси тіла в день для того, щоб домогтися ефективного результату. Переважно застосовувати 10-50мг біологічно активної речовини на кг маси тіла.

У середньому, загальний ваговий вміст піперазину до депсипептиду становить 50:1-1000:1, краще 100:1-1000:1, ще краще 250:1-1000:1, найбільше переважно 250:1-1000:1.

У біологічних прикладах у якості «депсипептиду I» використовується сполука формули



відома з WO 93/19053.

Біологічні тести проводили відповідно до відомого способу (Plant et. Al. Pesticide Science, 1996, 48, s.351ff).

Біологічні приклади

Таблиця 1

Синергетичний ефект піперазину і депсипептиду I проти *Trichinella spiralis* in vitro

	Концентрація мкг/мл	Ефективність
Піперазин	1000	0-1
	500	0
Депсипептид I	0,01	0-1
	0,001	0
Піперазин/ Депсипептид	1000/0,01	1-2
Піперазин/ Депсипептид	500/0,01	1-2

0 - ефект відсутній, 1 - слабкий ефект, 2 - гарний ефект

Таблиця 2

Синергетичний ефект піперазину і депсипептиду I проти нематод у мишей

Heterakis spumosa	Дози мг/кг	Ефективність	Nematospirioides dubius	Дози мг/кг	Ефективність
Піперазин	4×250	1	Піперазин	2×2000	2
	4×100	0		4×1000	1
Депсипептид I	4×1	1	PF1022-221	4×1	2
	4×0,5	1		4×0,5	0-2
Піперазин/ Депсипептид	4×250/ 4×1	3	Піперазин/ PF1022-221	2×2000/ 4×1	2-3
Піперазин/ Депсипептид	4×100/ 4×1	2	Піперазин/ PF1022-221	4×1000/ 4×1	2-3

0 - зниження чисельності паразитів <50%,

1 - зниження чисельності паразитів 50-75%,

2 - зниження чисельності паразитів 75-90%,

3 - повний ефект зниження чисельності паразитів >90%.

Приклади одержання

Приклади одержання циклічного депсипептиду з 24 кільцевими атомами.

1. Одержання сполук формули (I)

До розчину сполуки формули (II) (0,104ммоль) і сильної основи (0,258ммоль) у дихлорметані (100мл) додають при температурі 0°C BOP-Cl (0,124ммоль) і перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі. Після цього додають ту ж саму кількість BOP-Cl і основи і перемішують далі протягом 24 годин. Розчин двічі промивають розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом натрію і випарюють. Залишок очищають за допомогою колоночної хроматографії з елюентом циклогексан:етилацетат =2:1.

Одержують сполуку формули (I), у якій замісники мають значення, наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3





23	i-Pr	i-Pr	"	"	"	"	"	"	"	"	i-Pr	i-Pr	"
24	Me	Me	"	s-Bu	"	s-Bu	"	s-Bu	"	s-Bu	Me	Me	"
25	Me	Me	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	"	i-Pr	Me	Me	"
26	Me	Me	"	Bn	"	Bn	"	Bn	"	Bn	Me	Me	"
27	Me	Me	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	"	s-Bu	2-Cl-Bn	s-Bu	Me	Me J	"
28	Me	Me	"	"	2-Cl-Bn	"	"	"	2-Cl-Bn	"	Me	Me	"
29	Me	Me	"	"	4-Cl-Bn	"	"	"	4-Cl-Bn	"	Me	Me	"
30	Pr	i-Pr	"	"	-Bn	"	"	"	-Bn	"	Pr	Pr	"

Me – метил

Et – етил

Bn – бензил

s-Bu - втор-бутил

#### 4. Одержання сполук формули (IV)

До розчину тетрадепсипептидів формул (VI) і (V) (кожний по 2,52ммоль) у дихлорметані (15мл) додають при 0°C розчин етилдіізопропіламіну (0,912ммоль) і BOP-Cl (0,438ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при 0°C і протягом 1,5 годин при кімнатній температурі, потім розбавляють 20мл дихлорметану, двічі промивають невеликими порціями води, висушують над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарюють. Залишок очищають на кизельгелі з елюентом циклогексан:трет.-BuOMe (метилтретбутиловий ефір) =2:1.

#### 5. Одержання сполук формули (V)

Крізь розчин тетрадепсипептиду з формулою (VII) (2,848ммоль) у дихлорметані (50мл) пропускають протягом 2 годин при 0°C газоподібний HCl. Після цього перемішують протягом 8 годин при кімнатній температурі, упарюють і сушать при високому вакуумі. Залишок застосовують без подальшого очищення.

#### 6. Одержання сполук формули (VI)

Розчин тетрадепсипептиду з формулою (VII) (9,53ммоль) у етанолі (37мл) змішують з Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 0,6г) і гідрують приблизно протягом 3 годин при кімнатній температурі і нормальному тиску. Реакційну суміш фільтрують, упарюють і залишок розділяють на кизельгелі з елюентом трет.-BuOMe:циклогексан:етанол =1:1:0,5.

#### 7. Одержання сполук формули (VII)

Охолоджений до 0°C розчин дидепсипептиду формули (IX) (22,9ммоль) і дидепсипептиду формули (VIIIa) (27,5ммоль) у дихлорметані (80мл) змішують з діізопропілетиламіном (57,3ммоль) і BOP-Cl (29,8ммоль) і перемішують протягом 1 години при 0°C і протягом 1 години при кімнатній температурі. Після відокремлення осаду розчин розбавляють дихлорметаном, тричі промивають невеликими порціями води, сушать сульфатом натрію і упарюють. Залишок розділяють на кизельгелі з елюентом циклогексан:етилацетат =15:1.