



(12) Описание изобретения К ПАТЕНТУ

(21) 04000779

(22) 04.04.2003

(46) Бюл.37, 2005

(71) Таджикский государственный национальный университет (TJ); Таджикский научно-исследовательский ветеринарный институт (TJ)

(72) Раджабов У.(TJ); Юсупов З.Н.(TJ); Сатторов И.Т.(TJ); Махмудов К.Б (TJ); Сатторов Н.Р. (TJ); Турдиев Ш.А. (TJ); Имомов Р.Б. (TJ); Болтаев С.П. (TJ)

(73) Таджикский государственный национальный университет (TJ); Таджикский научно-исследовательский ветеринарный институт (TJ)

(56) 1. RU 2098421 C1, 10.12.1997

2. US 6043008 A, 28.03.2000

3. EP 0589166 A1, 30.03.1994

4. Samarskii V.A., Kazak L.I., Lunenok-Bumarkina L.I. et. al. «Formation of Dibazole complexes with metal cations». Farmatsevtichnii Zhurnal, Kiev, N 2, 1985

(54) ДИБАФЕРОЛ, ПРОЯВЛЯЮЩИЙ ПРОТИВОМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ

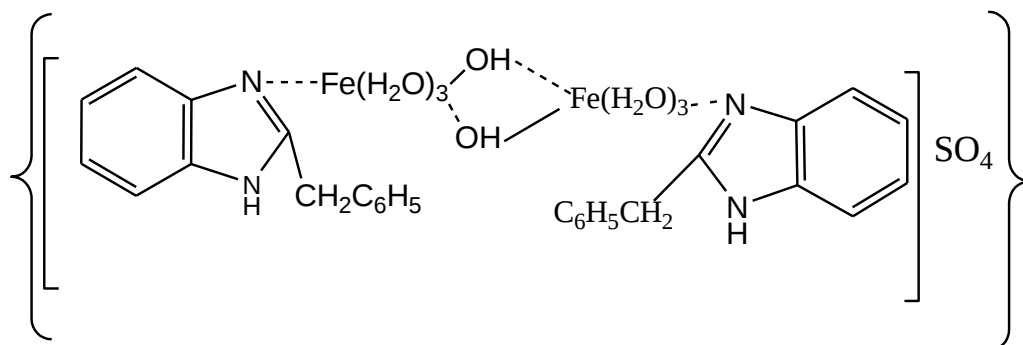
(57) Изобретение относится к новым биологически активным химическим веществам, в частности, к синтезу ранее неизвестного соединения гексаквадибазоло-μ-дигидрооксожелезо (II) сульфат (дифаферрол) - $[\text{Fe}_2(\text{Db})_2(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_6]\text{SO}_4$, - который может быть использован в ветеринарии в качестве противомикробного препарата.

Целью изобретения является изыскание новых более эффективных средств, проявляющих противомикробную активность.

Поставленная цель достигается тем, что новый препарат дифаферол синтезируют взаимодействием сульфата железа (II) с дибазолом в сложном растворителе, отличающийся тем, что в новом соединении противомикробная активность усиливается совместным действием дибазольного остатка, ионами сульфата и металла комплексообразователя; улучшается растворимость, производство препарата обходится дешевле.

Исследования показали, что противомикробная активность полученного препарата по сравнению с контролем выше на 25%, а эффективность лечения при желудочно-кишечных заболеваниях животных повышается на 20%.

Изобретение относится к новым биологически активным химическим веществам, в частности, к синтезу ранее неизвестного соединения дифаферрол, графическая формула которого представлена фигурой 1.



Фиг 1. Графическая формула гексааквадибазоло-μ-дигидрооксожелеза (II) сульфат

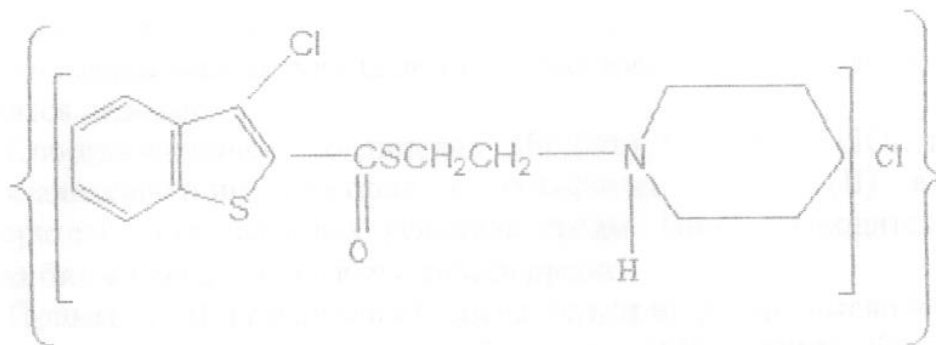
Это соединение может быть использовано в ветеринарии в качестве противомикробного препарата, для лечения заболеваний животных, вызываемых эшерихиями коли, сальмонеллами и пастереллами и бруцеллами. Химическое название вещества согласно номенклатуре координационных соединений ЮПАК: гексааквадибазол-μ-дигидроксожелеза (II) сульфат, со следующей общей формулой: $[\text{Fe}_2(\text{Db})_2(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_6]\text{SO}_4$, (1)

В формуле (1) знаком Db обозначен дибазол. Состав синтезированного соединения в общем виде установлен оксрeдметрическими исследованиями в растворах редокс системы. Теоретический молекулярный вес препарата – 766, экспериментально найденный методом криоскопии - 760, а методом гравиметрии - 770.

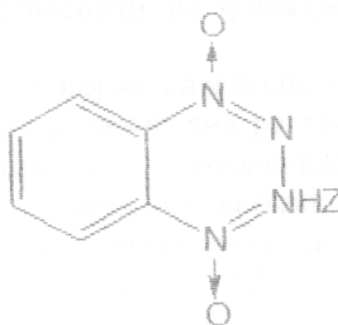
Известен гидрохлорид β-N-пиперидилового эфира 3-хлорбензо(6)-тиофен-2-карбатионовой кислоты, общая графическая формула которой представлена фиг. 2 [1].

Недостатком этого соединения (фиг.2), является отсутствие противомикробного действия в отношении пастереллы, плохая растворимость, а также высокая стоимость.

Известны противомикробные бензо-1,2,4-тиразины общая графическая формула которых представлена фиг. 3. Эти соединения (фиг. 3) используются для лечения бактериальных инфекций людей и животных, вызываемых грамположительными микроорганизмами [2].

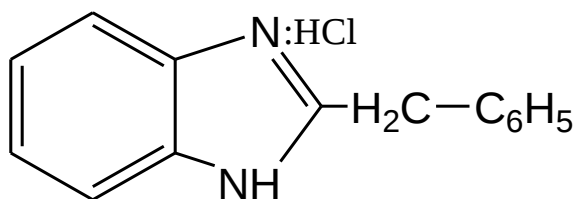


Фиг. 2. Графическая формула гидрохлорид β-N-пиперидилового эфира 3-хлорбензо(6)-тиофен-2-карбатионовой кислоты.



Фигура 3. Графическая формула бензо-1,2,4-тиразинов.

Известен препарат дибазол (2-бензилбензимидазола гидрохлорид) графическая формула которого представлена фиг. 4, обладающий противомикробной активностью к патогенным возбудителям желудочно-кишечных болезней [3]. Однако, указанный препарат (фиг. 4) проявляет слабую бактерицидную активность по отношению к эшерихии коли, сальмонелле и пастерелле, имеет плохую растворимость.



Фигура 4. Графическая формула дибазола (2-бензилбензимидазол гидрохлорид).

Целью изобретения является изыскание новых более эффективных средств, проявляющих противомикробную активность.

Поставленная цель достигается тем, что новый препарат дибактеррол синтезируется взаимодействием сульфата железа (II) с дибазолом. В новом соединении противомикробная активность усиливается совместным действием дибазольного остатка, ионами сульфата и металла комплексообразователя; улучшается растворимость, производство препарата обходится дешевле.

Координационное соединение $[\text{Fe}_2(\text{Db})_2(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_6]\text{SO}_4$ получается при взаимодействии дибазола с сульфатом железа (II) в сложном растворителе, при заданных условиях среды. Ниже приводится методика синтеза биоактивного препарата дибактеррола.

Пример 1. В реакционный сосуд объемом 25 мл высыплют 0,611 гр дибазола гидрохлорида, добавляют 1 мл этилового спирта (96 %), 24 мл дистиллированной воды и 0,695 гр $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, непрерывно пропуская через систему газообразный азот. Реакционную смесь нагревают на водяной бане до температуры 90-100 °C в течение трех часов. После охлаждения полученный продукт отфильтровывают на фильтре Шотта, высушивают и взвешивают. Выход 85,2 %.

Полученное соединение растворяется в воде, хорошо растворимо в 0,1 н растворе HCl, нерастворимо в органических растворителях.

Пример 2. Исследования по определению токсичности нового соединения проводили в трех сериях на кроликах. В результате опытов установлено, что максимальная переносимая доза (МПД) испытуемого состава для кроликов: LD_{00} - 2000 мг/кг, LD_{50} - 3000мг/кг, LD_{100} - 8000 мг/кг.

Подкожное и внутривенное введение испытуемого состава кроликам в течении 7 дней в дозе 20 мг/кг живой массы не вызывало никаких отклонений от физиологической нормы. При патологоанатомическом вскрытии вынуждено убитых животных макроскопических изменений в паренхиматозных органах, мышцах и лимфатических узлах не регистрировали.

Результаты опытов показали, что разработанное соединение безвредно и относится к нетоксичным препаратам.

Пример 3. Противомикробную активность соединения определяли методом серийных разведений по отношению к полевым культурам: эшерихии коли, сальмонеллы и пастереллы, - выделенным от больных телят с клиникой диареи. Противомикробную активность состава изучали в сравнении с дибазолом. Опыты проводили в трех сериях (табл.1).

Результаты опытов показали, что испытуемое соединение обладает высокой противомикробной активностью в отношении эшерихии коли, сальмонеллы, пастереллы и бруцеллы. Противомикробная активность испытуемого препарата колебалась от 7,8 до 62,5 мкг/мл. Активность его по сравнению с прототипом (дибазолом) была на 25% выше.

Таблица 1

Противомикробная активность препарата дибактеррола в сравни с дибазолом

Препарат (мкг/мл)	Эшерихия коли	Сальмонелла	Пастерелла	Бруцелла	Контроль культуры
Испытуемое соединение	15,6	15,6	7,8	62,5	+
Дибазол (контроль)	62,5	62,5	31,2	500	+

Примечание: + рост культуры бактерии без добавления препаратов.

Пример 4. Терапевтическую эффективность испытуемого соединения изучали по сравнению с дибазолом и окситетрациклином на 30 больных телятах с клиникой диареи, вызываемой эшерихией коли и сальмонеллами. Результаты опытов представлены в табл.2. Из данных таблицы видно, что наилучший терапевтический эффект достигается при применении дибактеррола в дозе 0,5 мг/кг массы тела в течение 7 дней. При этом лечебная эффективность достигла 90%, тогда как у контрольной второй и третьей групп эффективность достигла 70%. Результаты опытов показали, что при применении дибактеррола срок лечения по сравнению с известными препаратами сократился на 2-3 дня.

Таблица 2

Эффективность лечения больных телят с клиникой диареи

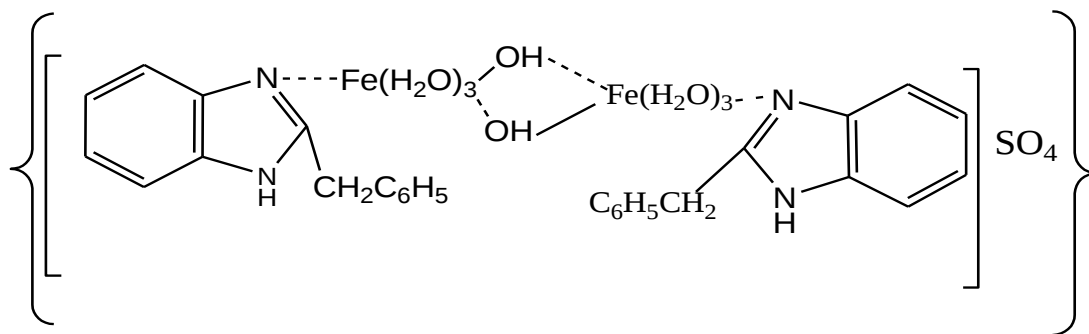
Группы животных	Препараты	Кол-во животных (гол.)	Из них выздоровило		Средний срок лечения (дни)
			Голов	%	
Опытная	Дибактеррол	10	9	90,0	4,0

Контрольная	Дибазол	10	7	70,0	7,0
Контрольная	Окситетра- циклин	10	7	70,0	6,0

Примечание: Дибазферрол применяли внутрь 2 раза в день в течение 7 дней в дозе 0,5 мг/кг массы тела. Дибазол – внутрь 2 раза в день в течение 7 дней в дозе 0,5 мг/кг массы тела. Окситетрациклин – внутрь 2 раза в день в течение 7 дней в дозе 5 тыс.ед. на кг массы тела.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дибазферрол, представляющий собой гексаквадибазола-μ-дигидрооксожелезо (II) сульфат, - $[\text{Fe}_2(\text{Db})_2(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_6]\text{SO}_4$, имеющий следующую графическую формулу:



2. Соединение по п.1, **отличающееся тем, что** получено синтезом сульфата железа (II) и дибазола в сложном растворителе.

3. Соединение по п.1, **отличающееся тем, что** оно проявляет противомикробную активность в отношении эшерехии коли, сальмонеллы, постереллы и бруцеллы.

4. Соединение по п.1-3, **отличающееся тем, что** противомикробная активность увеличивается совместным действием дибазольного остатка, ионами сульфата и металла комплексообразователя.