

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К ПАТЕНТУ

(21) 04000816

(22) 12.03.2004

(46) Бюл.37, 2005

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

(72) Юсупов З.Н.(TJ); Раджабов У.(TJ); Сатторов И.Т.(TJ); Имомов Р.Б. (TJ); Турдиев Ш.А. (TJ); Махмудов К.Б.(TJ); СатторовН.(TJ); Давлатмуродов Т. (TJ); Зухуров А. (TJ)

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

(56) 1. RU 2054421 C1 (А.В.СИМОНЯН), 20.02.1996

2. US 4027022 A (BAYER) 31.05.1977

(54) ДИБАКУПРОЛ, ПРОЯВЛЯЮЩИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ И АНТИГРИБКОВУЮ АКТИВНОСТЬ

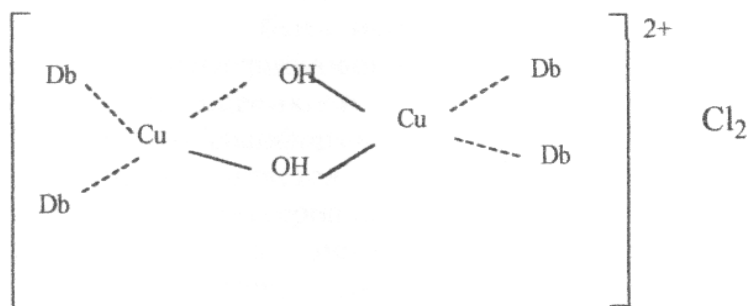
(57) Изобретение относится к новым биологически активным химическим веществам, в частности, к синтезу ранее неизвестного соединения дибакупрола – которое может быть использовано в ветеринарии в качестве антибактериального и антигрибкового препарата, для лечения болезней животных, вызываемых эшерихией коли, сальмонеллами, пастереллами, бруцеллами и трихофитон фавиформы.

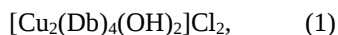
Целью изобретения является изыскание новых более эффективных средств, проявляющих антибактериальную и антигрибковую активность.

Поставленная цель достигается тем, что применяется новое координационное соединение, дибакупрол, который синтезируется взаимодействием хлорида меди (II) с дибазолом, в 96% этиловом спирте и обладает антибактериальной и антигрибковой активностью по отношению к патогенным возбудителям: эшерихии коли, сальмонелле пастерелле, бруцелле и трихофитон фавиформы усиливается совместным действием дибазольного остатка, ионами хлора и металла комплексобразователя; улучшается растворимость, уменьшается токсичность и производство препарата обходится дешевле.

Изобретение относится к новым биологически активным химическим веществам, в частности, к синтезу ранее неизвестного соединения, которое может быть использовано в ветеринарии в качестве антибактериального препарата для лечения болезней животных, вызываемых эшерихией коли, сальмонеллами, пастереллами, бруцеллами, а также в качестве антигрибкового препарата для лечения дерматофитозов.

Общую графическую формулу препарата дибакупрола можно представить в следующем виде (фигура 1):

Химическое название вещества согласно номенклатуре координационных соединений ЮПАК: тетради-
базол-μ-дигидроксо мед (II) хлорид, со следующей общей формулой (1):

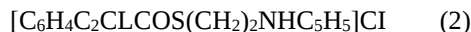


где Db – обозначение дибазола.

Состав синтезированного соединения в общем виде установлен методом оксрeдметрии с помощью окислительной функции в водных растворах окислительно-восстановительной системы, составленного из амальгамированного медного и хлорсеребряного полyэлементов (1).

Теоретический молекулярный вес препарата 1065. Экспериментально найденный методами: криоскопии - 1061, Раств - 1069.

Известен гидрохлорид β - N – пиперидинового эфира 3-хлорбензол (6)тиофен-2-карботионовой кислоты со следующей общей формулой [2]:



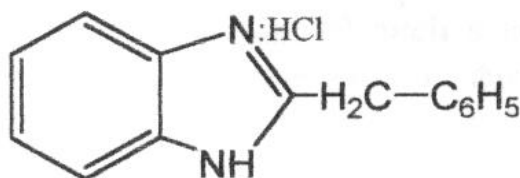
Недостатком этого соединения (2), является отсутствие антибактериального действия в отношении пастереллы, плохая растворимость, а также высокая стоимость.

Известны препараты антибактериального действия бензо-1,2,4-тиазины со следующей общей формулой:



Соединения этого типа (3) используются для лечения бактериальных инфекций людей и животных, вызываемых грамположительными микроорганизмами.

Известен препарат дибазол (2-бензилбензимидазола гидрохлорид) со следующей формулой:



Дибазол обладает антибактериальной активностью к патогенным возбудителям желудочно-кишечных болезней [4]. Однако, указанный препарат (формула 4) проявляет слабую бактерицидную активность по отношению к эшерихий коли, сальмонелл, пастерелл и трихофитон фавиформы. Кроме того он плохо растворяется.

Целью изобретения является изыскание новых, более эффективных средств, проявляющих антибактериальную и антигрибковую активность.

Поставленная цель достигается тем, что новое координационное соединение дибакупрол, который синтезируется взаимодействием хлорида меди (II) с дибазолом в 96% этиловом спирте, антибактериальная и антигрибковая активность по отношению к патогенным возбудителям: эшерихии коли, сальмонеллы, пастереллы, бруцеллы и трихофитон фавиформы усиливается совместным действием дибазольного остатка, ионами хлора и металла комплексообразователя; улучшается растворимость, уменьшается токсичность и производство препарата обходится дешевле.

Координационное соединение $[\text{Cu}_2(\text{Db})_4(\text{OH})_2]\text{Cl}_2$, получается при взаимодействии дибазола с хлоридом меди (II) в 96%-ном этиловом спирте при заданных условиях среды. Методика синтеза биоактивного препарата – тетрадибазол-μ-дигидроксо мед (II) хлорид, т.е. дибакупрола приведена в примере 1.

Пример 1. В реакционный сосуд объемом 50 мл высыпают 4,89г дибазола гидрохлорида, добавляют 30 мл 96%-ного этилового спирта и 1,71 г диаквахлорида меди (II). Реакционную смесь нагревают на водяной бане до температуры 55-60°C до образования маслянистой жидкости. После охлаждения полученный маслянистый продукт отфильтровывают на фильтре Шотта, высушивают и взвешивают. Выход 93%.

Полученное соединение растворяется в этиловом спирте, в воде и мало растворяется в хлороформе.

Пример 2. Исследования по определению токсичности нового соединения проводили в три повторности на подопытных кроликах. В результате опытов установлено, что максимальная переносимая доза (МПД) испытуемого состава для кроликов равна $\text{ЛД}_{00} = 1240$ мг/кг; $\text{ЛД}_{50} = 2480$ мг/кг; $\text{ЛД}_{100} = 3720$ мг/кг.

Внутреннее подкожное и внутримышечное введение испытуемого препарата кроликам в течение 10 дней в дозе 0,02 г/кг живой массы не вызывал каких-либо отклонений от физиологической нормы. При патолого-анатомическом вскрытии вынужденно убитых животных макроскопические изменения в паренхиматозных органах, мышцах и лимфатических узлах не регистрировали.

Результаты опытов показали, что разработанный препарат относится к разряду малотоксичных соединений.

Пример 3. Антибактериальную и антигрибковую активность препарата определили методом серийных разведений по отношению к тесту культурам: эшерихии коли, сальмонеллы, пастереллы и трихофитон фавиформы, выделенных от больных телят. Результаты испытаний приведены в таблице 1.

Результаты исследований показали, что испытуемое соединение обладает высокой антибактериальной и антигрибковой активностью по отношению эшерихии коли, сальмонеллы, пастереллы, бруцеллы и гриба трихофитон фавиформы. Таким образом, установлено, что активность препарата по сравнению с дибазолом (контроль) в 2-3 раза выше.

Пример 4. Терапевтическую эффективность испытуемого соединения изучали по сравнению с дибазолом на 30 больных телятах с клиникой диареи, вызываемой эшерихией коли и сальмонеллами.

Результаты опытов представлены в таблице 2.

Из данных таблицы видно, что наилучший терапевтический эффект достигается при применении дибакупрола в дозе 0,03 г/кг массы тела в течение 7 дней. При этом лечебная эффективность достигала 90% тогда как в контрольной группе – 70%. Результаты опытов показали, что при применении дибакупрола срок лечения по сравнению с дибазолом сократился на 3 дня.

Таблица 1

Сравнительная антибактериальная и антигрибковая активность препаратов (мг/мл)

Координац. соединение	Эшерихия коли	Сальмонелла	Пастерелла	Трихофитон фавиформы	Контроль культуры
Испытуемое соединение	7,8	15,6	15,6	31,2	+
Дибазол (контроль)	62,5	62,5		125,0	+

Примечание: +- рост культуры бактерии без добавления препарата (испытуемого координационного соединения)

Таблица 2

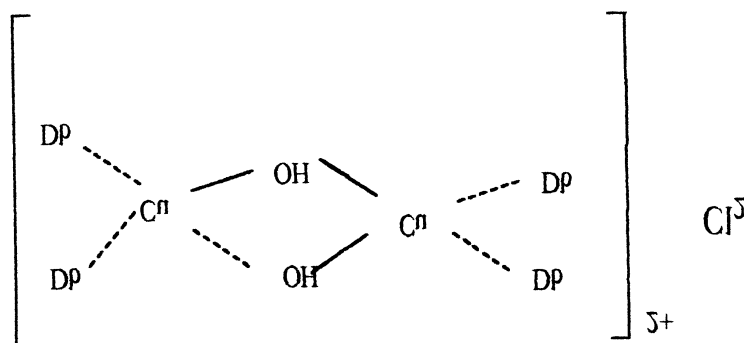
Эффективность лечения больных телят с клиникой диареи

Группа животных	Препарат	Кол-во животных, гол.	Выздоровело		Средний срок лечения, дни
			Гол	%	
1. Опытная	Дибакупрол	20	18	90,0	4,0
2. Контрольная	Дибазол	10	7	70,0	7,0

Примечание: дибакупрол применяли внутрь 2 раза в день в течение 7 дней в дозе 0,03г/кг массы тела; дибазол – внутрь 2 раза в день в течение 7 дней в дозе 0,03 г/кг массы тела

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Дибакупрол, представляющий собой тетрадибазол-μ-дигидроксо мед (II) хлорид, - $[\text{Cu}_2(\text{Db})_4(\text{OH})_2]\text{Cl}_2$, имеющий следующую графическую формулу:



2. Соединение по п.1, **отличающееся тем, что** оно синтезировано при взаимодействии дибазола с хлоридом меди (II) в 96% этиловом спирте.
3. Соединение по п.1, **отличающееся тем, что** оно проявляет антибактериальную и антигрибковую активность в отношении эшерихии коли, сальмонеллы, пастереллы, бруцеллы и трихофитон фавиформы.
4. Соединение по п.1-3, **отличающееся тем, что** антибактериальная и антигрибковая активность увеличивается совместным действием дибазольного остатка, ионами хлорида и металла комплексообразователя.