



(19) **KG** (11) **1746** (13) **C1**
(51) **C07F 1/08** (2015.01)
A01N 25/10 (2015.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И
ИННОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ** к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20140048.1

(22) 07.05.2014

(46) 30.06.2015, Бюл. № 6

(76) Арзыбаев М. А.; Байдинов Т. Б.; Сапалова С. А.; Намазова Б. С.; Исаев М. А.; Ажыбеков Н. А. (KG)

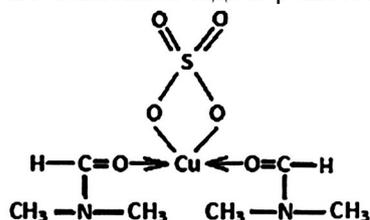
(56) Ким Т. П. Соединения N,N-диметилформамид с галогенидами переходных металлов: Автореф. дисс. канд. хим. наук: 02.00.01. - Фрунзе: 1983. - С. 12-15 Ажыбеков Н. А. Фармако-токсикологическая характеристика альпемеди: Автореф. дисс. канд. вет. наук: 03.0019, 16.00.04. - М.: 2008. - С. 16-17

(54) **Бис-(N,N-диметилформамид) сульфат меди (II), обладающий антигельминтной активностью**

(57) Изобретение относится к получению нового химического соединения, обладающего антигельминтной активностью.

Задача изобретения - расширение арсенала нетоксичных биологически активных веществ пролонгированного действия, обладающих высокой антигельминтной активностью.

Поставленная задача решается получением бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II),



обладающего антигельминтной активностью.

1 н. п. ф., 2 пр., 2 табл., 1 фиг.

Изобретение относится к получению нового химического соединения, обладающего антигельминтной активностью.

Аналогом по строению является бис-(N,N-диметилформамид) хлорид цинка (II), или $[ZnCl_2 \cdot 2HCON(CH_3)_2]$ обладающий стимулирующим действием на развитие хлопчатника, приводящее к увеличению урожая хлопка-сырца на 5,6 ц/га (Ким Т. П. Соединения N,N-диметилформамид с галогенидами переходных металлов: Автореф. дисс. канд. хим. наук: 02.00.01. - Фрунзе: 1983. - С. 12-15).

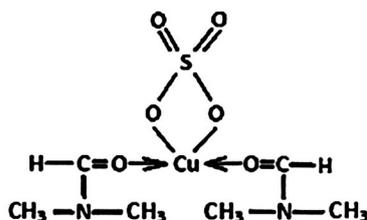
Аналогом по назначению изобретения является препарат «Альбендазол», который проявляет антигельминтную эффективность 70-71,8 % (Ажыбеков Н. А. Фармако-токсикологическая характеристика альпемеди: Автореф. дисс. канд. вет. наук: 03.0019, 16.00.04. -М.: 2008. - С. 16-17).

Существенным недостатком «Альбен-дазола» является повсеместное проявление к нему резистентности у гельминтов, вследствие чего недостаточная антигельминтная эффективность и эмбриотоксического действия на внутриутробное развитие плодов у животных (Архипов И. А. Экспериментальная терапия паразитарных болезней. Проблемы XXI века // Труды

Всероссийского НИИ гельминтологии им. К. И. Скрябина (ВИГИС). - 2003. - Т. 39. - С. 14-15; Новик Т. С. Механизм биологического действия антигельминтиков - бензимидазолов на примере эмбриотропной и антимиотической активности: Автореф. дисс. докт. биол. наук: 03.00.20., 16.00.04. - М.: 1992. - С. 42-43; Кармалиев Р. С. Резистентность стронгилят пищеварительного тракта жвачных к бензи-мидазолкарбаматам в регионе западного Казахстана. // Труды Всероссийского НИИ гель-минтологии им. К. И. Скрябина (ВИГИС). - 2006. - Т. 42. - С. 139, 142-143).

Задача изобретения - расширение арсенала нетоксичных биологически активных веществ пролонгированного действия, обладающих высокой антигельминтной активностью.

Поставленная задача решается получением бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II),



обладающего антигельминтной активностью.

Сущность предложенного изобретения состоит во взаимодействии сульфата меди с N,N-диметилформамидом при их мольном соотношении 1:2, при температуре 95-100 °С и pH 6,0, подробно показано на примере.

Пример 1.

Берут 7,5 г $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (соответственно 4,8 г в пересчете на безводную CuSO_4) (0,03 моль) и растворяют в 50 мл дистиллированной воды. Затем к полученному раствору при перемешивании добавляют 4,38 г (4,66 мл, при плотности $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ равной 0,94 г/см³) (0,06 моль). Полученный раствор при интенсивном перемешивании нагревают до 100 °С и выпаривают до 1/3 объема раствора. Раствор охлаждают до комнатной температуры и оставляют на кристаллизацию. Через день выпавшие кристаллы промывают ацетоном и высушивают в вакуум-экзикаторе над CaCl_2 .

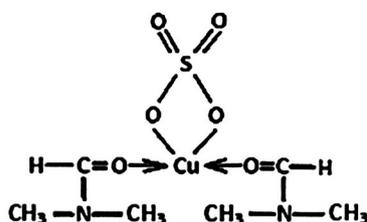
Выход целевого продукта 7,6 г, что составляет 82,6 %.

Целевой продукт - бис-(N,N-диметил-формамид) сульфата меди (II) представляет собой порошок синего цвета, без запаха, устойчив в воздухе, хорошо растворим в воде, спирте, плохо в ацетоне, хлороформе, практически нерастворимо в бензоле, четыреххлористом углероде. Молекулярный вес 306 г/моль, относительная плотность - 1,94 г/см³, молекулярный объем 157,7319 см³/моль, удельный объем 0,5154 см³/г.

Элементный состав: Найдено, в %, С - 23,30; Н - 4,60; О - 31,00; N - 9,36; S - 10,26; Cu - 20,70.

Вычислено, в %, С - 23,53; Н - 4,57; О - 31,37; N - 9,15; S - 10,46; Cu - 20,91.

Полученное соединение соответствует химической формуле: $[\text{CuSO}_4 \cdot 2\text{HCON}(\text{CH}_3)_2]$.



Основные колебательные частоты в ИК-спектрах бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II) и их отнесение представлены в таблице 1. При интерпретации ИК-спектров учитывали тот факт, что в образовании координационной связи могут принимать участие атомы кислорода и азота амидной группы. Поэтому достаточно проследить изменение частот валентных, деформационных колебаний $\nu(\text{CO})$, $\nu(\text{CN})$, $\delta(\text{OCN})$ и сульфат-иона SO_4 . В спектре вышеуказанного соединения обнаружены смещения валентных колебаний $\nu(\text{CO})$ в длинноволновую область на 31 см⁻¹, а $\nu(\text{CN})$ на 48 см⁻¹ - в коротковолновую. В коротковолновую

область смещаются также полосы поглощения деформационных колебаний $\delta(\text{OCN})$. Все это говорит о том, что молекула N,N-диметилформамида связана с атомом меди через карбонильный кислород.

В ИК-спектре комплекса $[\text{CuSO}_4 \cdot 2\text{HCON}(\text{CH}_3)_2]$ обнаруживаются несколько полос в области 583, 660, 995, 1151, 1198 cm^{-1} , которые отсутствуют в спектре свободного N,N-диметилформамида. Эти полосы можно отнести к колебаниям $\nu_3(\text{SO}_4^{2-})$, $\nu_4(\text{SO}_4^{2-})$ сульфат-иона.

Свободный сульфат-ион относится к точечной группе высшей симметрии T_d . Из четырех фундаментальных колебаний в ИК-спектре активны только $\nu_3(1140 \text{ cm}^{-1})$ и $\nu_4(613 \text{ cm}^{-1})$. Если при образовании комплекса симметрия иона понижается, то происходит расщепление вырожденных колебаний, а колебания которые были активны только в спектре комбинационного рассеяния (КР), становятся активными и в ИК-спектре (Накамото К. ИК-спектр и спектры КР неорганических и координационных соединений. - М.: Мир, 1991. - С. 275-279).

Как известно, понижение симметрии сульфат-иона, происходящее при его монодентатной и бидентатной координации различно, различен и характер расщепления полос в ИК-спектре комплекса. В случае монодентатной координации иона SO_4^{2-} частоты ν_3 и ν_4 теоретически должны расщепляться на два компонента. В спектре комплекса $[\text{CuSO}_4 \cdot 2\text{HCON}(\text{CH}_3)_2]$ частота ν_3 расщепляется на три частоты, ν_4 - на две. Это можно объяснить понижением симметрии сульфат-иона (SO_4^{2-}) от T_d до C_{2v} . Расщепление частот обусловлено бидентатной координацией сульфат-иона.

Такое существенное расщепление полос поглощения свидетельствует о том, что сульфатогруппа в комплексе непосредственно координирована к атому меди и находится во внутренней сфере комплекса. Это хорошо согласуется с данными (Коновалов Л. В., Масленникова И. С. / Ж. неорганической химии. - 1975. - Т. 20. - № 6. - С. 16-15) для типичных сульфатных комплексов.

Таким образом, можно сделать вывод, что в данном комплексе группа SO_4^{2-} является бидентатной и занимает два координационных места, что хорошо согласуется со строением соединения $[\text{CuSO}_4 \cdot 2\text{HCON}(\text{CH}_3)_2]$.

Исследование термической устойчивости сульфата бис-(N,N-диметилформамид) меди (II), проводят на приборе NETZSCH STA 409 PC/PG, позволяющем одновременно измерять массу образца, скорость потери массы и изменение тепловых свойств, при линейном подъеме температуры, и приведены в таблице 2.

На термограмме бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II) обнаружены явно выраженные эндотермические эффекты при 84,3°, 121,7° и 240,9 °С. По характеру кривых ДТА и ТГ процесс разложения соединения протекает без предварительного плавления и ступенчато. Потери массы, соответствующие эндотермическим эффектам через 7,8; 11,0 и 22,1 минут от начала нагрева равны 8,75 %; 15,23 % и 23,72 %, что в сумме составляет 47,7 % и указывают на отщепление двух молекул N,N-диметилформамида. При дальнейшем повышении температуры, по-видимому, происходит частичное окисление оставшегося сульфата меди с образованием $\text{CuSO}_4 + \text{CuO}$ (рис. 1) [Химическая энциклопедия. - М.: Советская энциклопедия, 1990. - Т. 2. - С. 1333-1334].

Пример 2.

Опыты по определению параметров острой токсичности $\text{CuSO}_4 \cdot 2\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ проводили на 72 клинически здоровых белых мышах обоего пола с живой массой 18-24 г путем перорального введения вещества в виде 5 %-ного водного раствора. Статистическая обработка цифровых данных опытов, проведенная методом Литчфилд и Уижоксон (Lichfield, Wilcoxon, 1949) в модификации З. Рота (Z. Roth, 1960) с использованием обычной миллиметровой бумаги (А. Н. Кудрин, Г. Т. Пономарева, 1967), показала, что максимально переносимая доза (LD_{10}) бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II) для белых мышей была равна 400 мг/кг, $\text{LD}_{16} = 680,4$ мг/кг, средне смертельная доза $\text{LD}_{50} = 804,5$ ($696,2 \div 5,6$) мг/кг, $\text{LD}_{84} = 968,3$ мг/кг, а абсолютно смертельная доза LD_{100} составила 1200 мг/кг. Эти данные свидетельствуют о том, что по квалификации опасности химиотерапевтических препаратов по степени воздействия на организм (ГОСТ 12.1.007-76) бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II) относится к веществам III класса умеренной опасности (И. В. Санюцкий, И. П. Уланова, 1977), т. е. обладает низкой токсичностью для животных.

Опыты по испытанию антигельминтной активности бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II) проводили на 24 гименолепидозных белых мышах, применяя метод «контрольного

теста» (И. А. Архипов, М. Б. Мусаев, 2005). Согласно принципам этого метода животных разбили на 4 группы (3 опытных и 1 контрольная) по принципу аналогов по 6 голов в каждой.

Вещество вводили опытным мышам перорально в виде водной суспензии в дозе 150 мг/кг, а сульфат меди - 50 мг/кг, однократно.

Антигельминтную эффективность классифицировали по требованиям Всемирной ассоциации за прогресс ветеринарной паразитологии (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (1995)). Результаты опытов показывают, что бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II) в дозе 150 мг/кг полностью освободило все 6 голов мышей от гельминтов, следовательно, его экстенсивность (ЭЭ) и интенсификация (ИЭ) равняются 100 %.

Преимуществами заявляемого соединения бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II) являются высокая антигельминтная активность (100 %), низкая токсичность ($LD_{50} = 804,5$ мг/кг).

Не менее важными преимуществами предлагаемого препарата «Дифомеда» бис-(N,N-диметилформамид) сульфата меди (II) являются доступность исходного сырья, простота синтеза, высокий выход целевого продукта (82,6 %) и низкая себестоимость.

Таблица 1

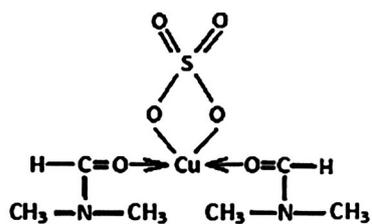
$HCON(CH_3)_2$	$[CuSO_4 \cdot 2HCON(CH_3)_2]$	Отнесение
-	583	$\nu_4(SO_4^{-2})$
661	603, 660	$\delta(OCN), \nu_4(SO_4^{-2})$
865	961	$\nu_s(NC)$
-	995	$\nu_1(SO_4^{-2})$
1063, 1096	1092	$r(CH_3), \nu_s(NC), \nu_3(SO_4^{-2})$
-	1151	$\nu_3(SO_4^{-2})$
-	1198	$\nu_3(SO_4^{-2})$
1256	1371	$\nu_{as}(NC)$
1389	1437	$\nu(CN) + \nu_s(NC)$
1413, 1439	-	$\delta(CH_3) + \nu_s(NC)$
1497	1544	$\delta_{as}(CH_3)$
1667	1636	$\nu(CO)$
2847, 2930	-	$\nu_{as}(CH_3)$
3471	3393	$\nu(NH)$

Таблица 2

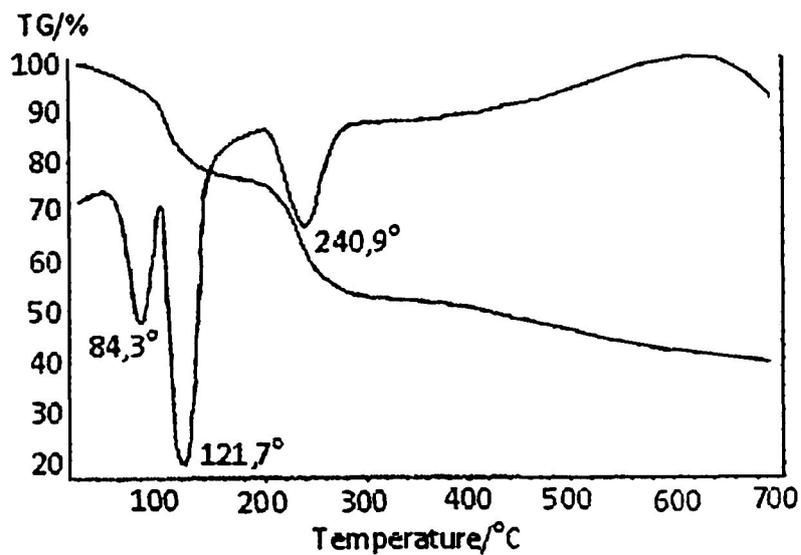
Соединение	Масса навески, мг	Температура термо-эффекта, °С	Убыль массы,		Процессы, происходящие при нагревании соединения Разложение с отщеплением одной молекулы диметилформамида Удаление второй молекулы диметилформамида Частичное окисление. Остаток $CuSO_4 + CuO$
			мг	%	
$CuSO_4 \cdot 2HCON(CH_3)_2$	17,350	84,3	1,518 2,642	8,75 15,23	
		121,7			
		240,9	4,115	23,72	
		Выше 500°			

Формула изобретения

Бис-[N,N-диметилформамид) сульфат меди (II),



обладающий антигельминтной активностью.



Фиг. 1. Дериватограмма соединения $[\text{CuSO}_4 \cdot 2\text{HCON}(\text{CH}_3)_2]$

Выпущено отделом подготовки материалов

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики,
720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03