



(19) **KG** (11) **1954** (13) **C1**
(51) **C01G 3/5** (2016.01)
C01G 3/00 (2016.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И
ИНОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

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

(21) 20160013.1

(22) 16.02.2016

(46) 28.04.2017, Бюл. № 4

(76) Сулайманкулов К. С.; Малабаева А. М.; Шыйтыева Н.; Бердалиева Ж. И.; Тоимбетова К. Р.; Арзыбаев М. А.; Жунушова А. А.; Ажыбеков Н. А. (KG)

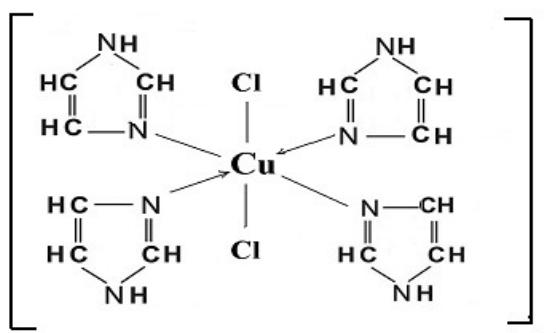
(56) Пред. патент KG № 536, кл. A61K 33/34, 2002. Ажыбеков Н. А. Фармако-токсикологическая характеристика альпамеди: Автореф. дисс ... канд. вет. наук: 03.00.19. - М.: 2008. - С. 16-17

(54) Дихлоробис (тетраимидазол) меди (II), $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$, обладающий антигельминтной активностью

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к получению новых биологически активных соединений, которые могут быть использованы в ветеринарной практике в качестве лекарственных препаратов.

Задача изобретения - расширение арсенала малотоксичных биологически активных веществ пролонгированного действия с высокоеффективной антигельминтной активностью.

Поставленная задача решается синтезом дихлоробис (тетраимидазол) меди (II), $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$

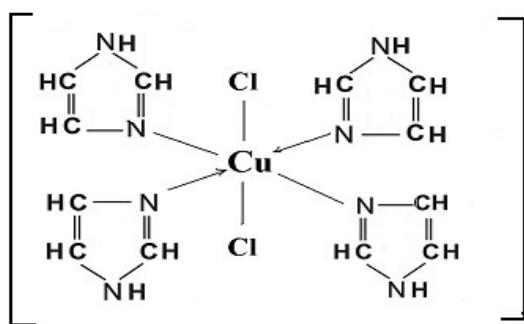


обладающим антигельминтной активностью.

1 н. п. ф., 3 пр., 3 табл., 2 ил.

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к получению новых биологически активных соединений, которые могут быть использованы в ветеринарной практике в качестве лекарственных препаратов.

Структурная формула вышеотмеченного комплекса $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$ выглядит следующим образом:



Дихлоробис (тетраимидазол) меди (II), $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$, обладающий антигельминт-ной активностью является биологически активным веществом, обладает высокой антигельминтной активностью и низкой токсичностью.

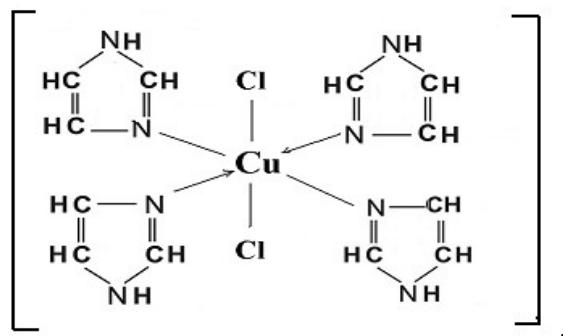
В научной литературе не описаны способы получения, свойства и строения вышеотмеченного соединения.

Аналогом по строению является малотоксичное и высокоэффективное соединение - диаквадибензимидазол сульфат меди $[\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ с выраженной гельминтоцид-ной активностью (ЭЭ=80 %, ИЭ=95 %) [Пред. патент KG № 536, кл. A61K 33/34, 2002].

Аналогом по назначению изобретения является препарат «Альбендазол», который проявляет антигельминтную эффективность 70-71,8 % [Ажыбеков Н. А. Фармако-токсико-логическая характеристика альпамеди: Автореф. дисс ... канд. вет. наук: 03.00.19. - М.: 2008. - С. 16-17].

Задача изобретения - расширение арсенала малотоксичных биологически активных веществ пролонгированного действия с высокоэффективной антигельминтной активностью.

Поставленная задача решается синтезом дихлоробис (тетраимидазол) меди (II), $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$,



обладающим антигельминтной активностью взаимодействием хлорида меди с имидазолом при мольном соотношении 1:4 при температуре 25 °C и РН=6,5.

Описание синтеза предложенного активного соединения показан на следующих примерах.

Пример 1.

Берут 1,34 г (0,01 моль) и растворяют в 50 мл дистиллированной воды. Затем к полученному раствору при перемешивании добавляют 2,72 гр (0,04 моль) имидазола. Полученный раствор при интенсивном перемешивании нагревают до 50 °C и медленно выпаривают на водяной бане до уменьшения объема 1/3. Раствор охлаждают до комнатной температуры и оставляют на кристаллизацию. Затем полученные светло-голубые кристаллы промывают несколько раз абсолютным спиртом, отфильтровывают, промывают, высушивают в вакууме. Общий выход целевого продукта 3,06 г, что составляет 76,7 %. Т.пл.=150 °C. Эффективные магнитные момента (II) 1,87 μB .

Целевой продукт - дихлоробис (тетраимидазол) меди (II), $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$ - представляет собой кристаллы светло-голубого цвета, без запаха, устойчив на воздухе, хорошо растворим в воде, спирте, плохо - в ацетоне, хлорофарме, практически нерастворим в бензоле и четыреххлористом углероде.

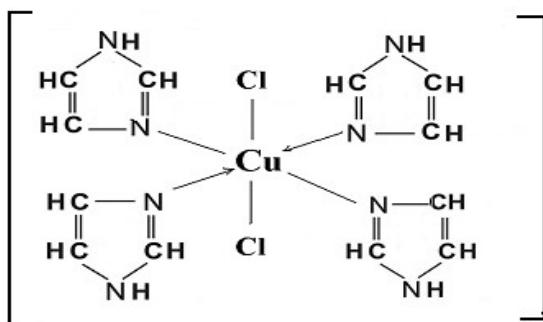
Молекулярный вес 406,56 г/моль, относительная плотность 1,87 г/см³, молекулярный объем 150,5318 см³/моль, удельный объем 0,4979 см³/г., Т.пл.=157 °C, эффективные магнитные моменты соединения - 1,87 мВ.

Элементный состав:

Найдено, %: C=35,40; H=3,93; N=27,50; Cu=15,61; Cl=17,46

Вычислено, %: C=36,80; H=3,02; N=28,22; Cu=14,72

Полученное соединение соответствует химической формуле $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$.



При сравнении ИК спектров поглощения комплекса $\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$ с таковыми имидазола установлено, что комплексообразования имидазола с хлоридом меди приводит к смещению полос валентных колебаний гетерокольца (связи C=N при 1495 и 1450 см⁻¹) (рис. 1, 2). Смещение валентных колебаний гетерокольца к высоким частотам при одновременном изменении интенсивности полос деформационных колебаний свидетельствует об участии неподеленной пары электронов N-3 атома в донорно-акцепторном взаимодействии и позволяет утверждать, что присоединение молекулы имидазола к комплексообразователю осуществляется через пиридиновый атом азота имидазольного цикла.

Это утверждение подтверждается также сравнением ИК спектров координационных соединений и лиганда в высокочастотной области, соответствующей валентным колебаниям N-H групп. В спектрах рассматриваемых соединений полосы ν N-H сохраняются: они становятся менее интенсивными и значительно сдвигаются в высокочастотную область. Наблюдаемый высокочастотный сдвиг ν N-H обусловлен разрывом сильных водородных связей - NH...N=, соединяющих молекулы имидазола в ассоциаты в кристаллическом состоянии и которые разрушаются при комплексообразовании.

Следует отметить, что колебательные частоты торсионных колебаний имидазольного цикла (425 см⁻¹) в спектрах координационных соединений также смещаются в высокочастотную область на 10-15 см⁻¹, что согласуется вышеупомянутым заключением о месте локализации координационной связи.

Таким образом, анализ колебательных спектров комплексных соединений хлорида меди с имидазолом показал, что местом ло-кализации координационной связи в этих соединениях является пиридиновый атом азота и имидазол проявляет себя как монодентатный лиганд.

В центре коллективного пользования Института кристаллографии Российской академии наук (г. Москва) проводились исследования по определению кристаллической структуры комплекса тетраимидазол хлорида меди методом рентгеноструктурного анализа. Установлено, что вышеотмеченный комплекс кристаллизуется в моноклинной сингонии и имеют параметры: $a=13.9007(7)$, $b=13.3170(6)$ $c=8.8702(5)$ Å; $\beta=90.084$,

Основные кристаллографические данные и длины связей и углы в имидазольном кольце приведены в таблице 1.

На основании рентгеноструктурных исследований установлено, что имидазол при комплексообразовании проявляет монодентатность, координируясь с металлами через атом азота (N-3) имидазольного цикла, что подтверждается данными ИК спектроскопических исследований.

Пример 2.

Опыты по определению параметров острой токсичности дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$ проводили на 36 клинически здоровых белых мышах обоего пола с живой массой 18-24 г путем перорального введения вещества в виде 10 %-ного водного раствора.

Вещество животным вводили перорально (через рот) в виде 10 %-ного водного раствора при помощи шприца, снабженного специальным металлическим зондом в дозе 1000, 1500, 2000, 2500 и 3000 мг/кг живой массы. Контрольные животные получали соответствующий объем воды. Статистическую обработку цифровых материалов проводили методом Литчфилда и Уилкоксона [Litchfield, Wilcoxon, 1949] в модификации З. Рота [Z. Roth, 1960] с использованием обычной миллиметровой бумаги [Кудрин А. Н., Пономарева Г. Т. Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. - М., 1967. - С. 126-140].

Результаты опытов показали, что (таблица 2) максимально переносимая доза (LD_0) дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) для белых мышей была равна 1000 мг/кг, LD_{16} - 1420 мг/кг, среднесмертельная доза (LD_{50}) - 2110 (1563÷2845,5) мг/кг, LD_{84} = 2970 мг/кг и абсолютно смертельная доза (LD_{100}) составила 3000 мг/кг.

Как видно из анализа результатов статистической обработки среднесмертельная доза (LD_{50}) дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) для белых мышей при пероральном введении превышает 2000 мг/кг. Это говорит о том, что по ныне существующей квалификации опасности химиотерапевтических препаратов по степени воздействия на организм (ГОСТ 12.1.007-76) дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) относятся к веществам III класса умеренной опасности [Саноцкий И. В., Уланова И. П. Критерий вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. - М.: Медицина, 1976. - С. 76-81].

Пример 3.

Опыты по испытанию антигельминтной эффективности дихлоробис (тетраимидазол) меди (II), $[CuCl_2 \cdot 4C_3H_4N_2]$, условно названного «Химедол», проводили по методу контроль-теста [Wood I. B. et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). J. Vet. Parasitology. № 58. - 1995. - Р. 181-213] на 30 ягнятах текущего года рождения обоего пола, спонтанно инвазированных мониезиями с живой массой в 14-17 кг.

Результаты опыта показали (таблица 3), что из 6 голов ягнят, получивших дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) $[CuCl_2 \cdot 4C_3H_4N_2]$ («Химедол») в дозе 10 мг/кг (группа № 1) освободились от гельминтов 4 (ЭЭ=83,3 %), во второй и третьей группах все ягнята, получившие вещество в дозах 20 и 30 мг/кг, не выделяли яйца цестод (Экстенсивность (ЭЭ=100 %). В четвертой группе животных, дегельминтизированных имидазолом (10 мг/кг) из 6 голов вылечились только лишь 2 (ЭЭ=16,7 %). Купорос меди при мониезиозе овец показал 50 %-ную экстенсивность.

Интенсивность (ИЭ) препаратов была установлена по интенсивности выделения яиц мониезий. Установлено, что ИЭ дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) $[CuCl_2 \cdot 4C_3H_4N_2]$ («Химедол») в дозе 10 мг/кг равняется 86,8 %-ной, в дозе 20 и 30 мг/кг - 100 %. Имидазол и сульфат меди в испытанных дозах проявили ИЭ, равную 42,1 и 57,9 %, соответственно.

Преимуществом заявляемого соединения дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) $[CuCl_2 \cdot 4C_3H_4N_2]$ («Химедол») является высокая антигельминтная активность (100 %), низкая токсичность (LD_{50} = 804,5 мг/кг).

Не менее важным преимуществом предлагаемого соединения дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) $[CuCl_2 \cdot 4C_3H_4N_2]$ («Химедол») является доступность исходного сырья, простота синтеза, высокий выход целевого продукта (82,6 %) и низкая себестоимость.

Таблица 1

Основные кристаллографические характеристики, данные рентгеновских экспериментов и уточнения структуры $CuCl_2 \cdot 4C_3H_4N_2$

Размер образца, мм	0.1 x 0.2 x 0.4
Пространственная группа, z	$P2_1/n$, 4
a , Å	13.9002(7)
b , Å	13.3170(6)
c , Å	8.8702(5)
β , град	90.084(4)
V , Å^3	1641.95(17)
D_x , г/см ³	1.64(1)

Излучение; λ , Å	MoK α , $\lambda=0.7107$
Дифрактометр	X-Calibur S
Тип сканирования	ω
θ_{\max} , град	45.18
Области h, k, l	-27< h <18, -23< k <26, -17< l <11
Число отражений: измеренных /независимых с $I > 3\sigma(I)$, R_{int}	19257/ 5374, 0.05
Метод уточнения	МНК по F
Весовая схема	$w=1/\sigma^2(F)$
Число уточн. параметров	273
R/wR	4.67/5.03
Параметр качества уточнения S	1.16
Доли компонент двойника	76/24
$\Delta\rho_{\max}/\Delta\rho_{\min}$, э/Å ³	0.70/-0.62
Использованные программы	CrysAlisCCD CrysAlis RED, Oxford Diffraction Ltd., Version 1.171.33.52, release 06-11-2009 CrysAlis171[1]

$\gamma=1641.95\text{ \AA}$; $D_x=1.61(1)$ г/см³, $Z=4$, пространственная группа - P_2/n

Таблица 2

Параметры острой токсичности дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$ для белых мышей при пероральном введении

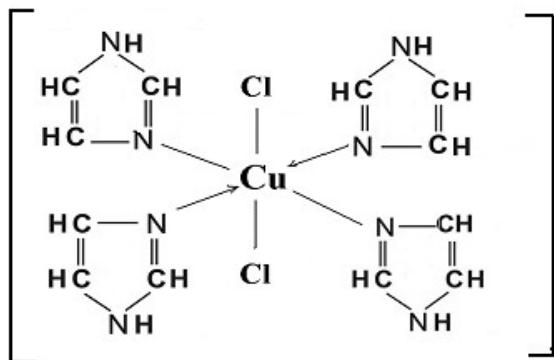
Доза, мг/кг	Кол-во мышей, гол.	Результаты		Параметры острой токсичности
		пало	выжило	
1000	6	0	6	$\text{LD}_0=1000$ мг/кг $\text{LD}_{16}=1420$ мг/кг
1500	6	1	5	$\text{LD}_{50}=2110$ ($1563 \div 2845,5$) мг/кг
2000	6	3	3	$\text{LD}_{84}=2970$ мг/кг
2500	6	5	1	$\text{LD}_{100}=3000$ мг/кг
3000	6	6	0	
Контроль	6	0	6	

Таблица 3

Антигельминтная эффективность дихлоробис (тетраимидазол) меди (II) $[\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2]$ («Химедола») при мониезиозе овец

№ гр.	Наименование препаратов	Доза, мг/кг	Общее кол-во животных	Результаты		Эффективность	
				Кол-во леченых животных	Общее кол-во моиезий в группе	ЭЭ	ИЭ
1	Химедол	10	6	4	5	83,3	86,8
2	Химедол	20	6	6	0	100	100
3	Химедол	30	6	6	0	100	100
4	Имидазол	10	6	2	22	16,7	42,1
5	Сульфат меди	1 % р-р 30 мл	6	3	16	50	57,9
6	Контроль	-	6	0	38	0	0

Ф о р м у л а изобретения
Дихлоробис (тетраимидазол) меди (II), $\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$,



обладающий антigelьминтной активностью.

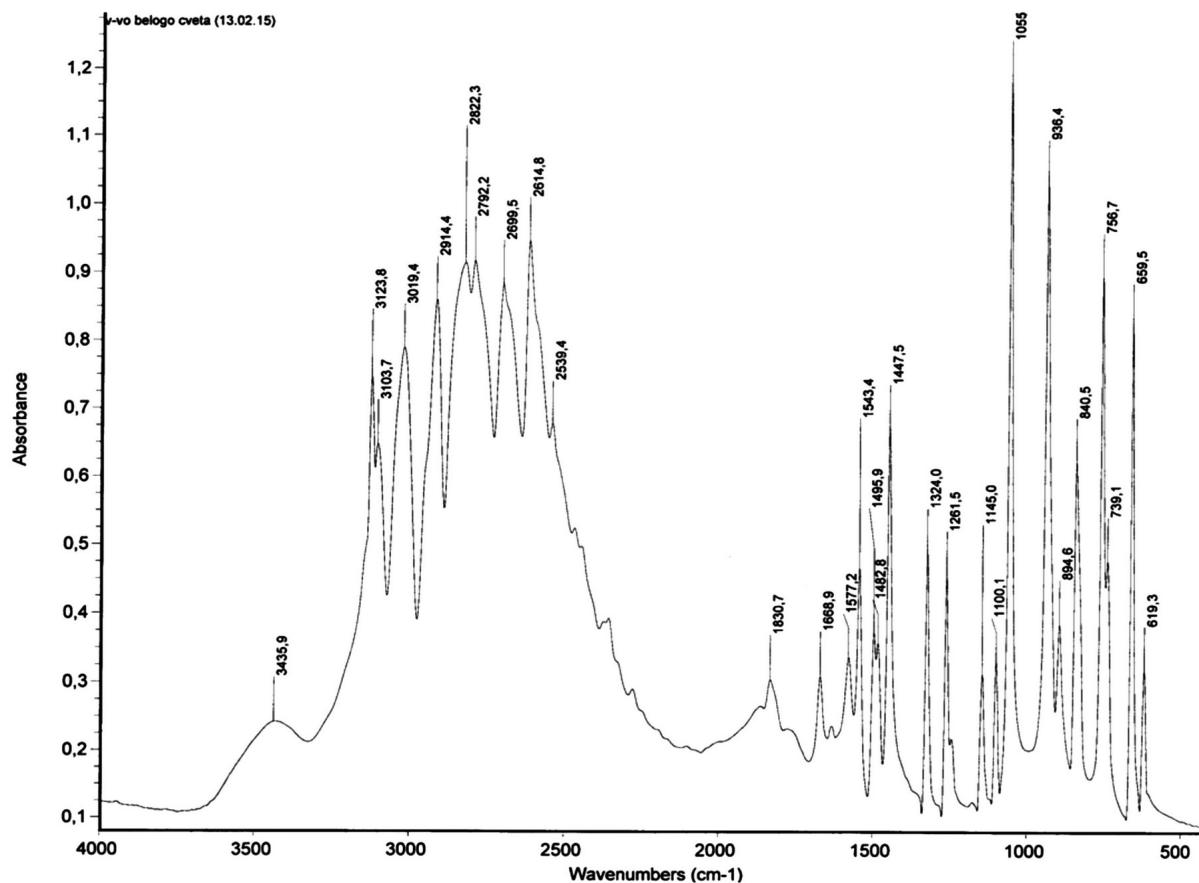


Рис. 1. ИК спектры поглощения $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$

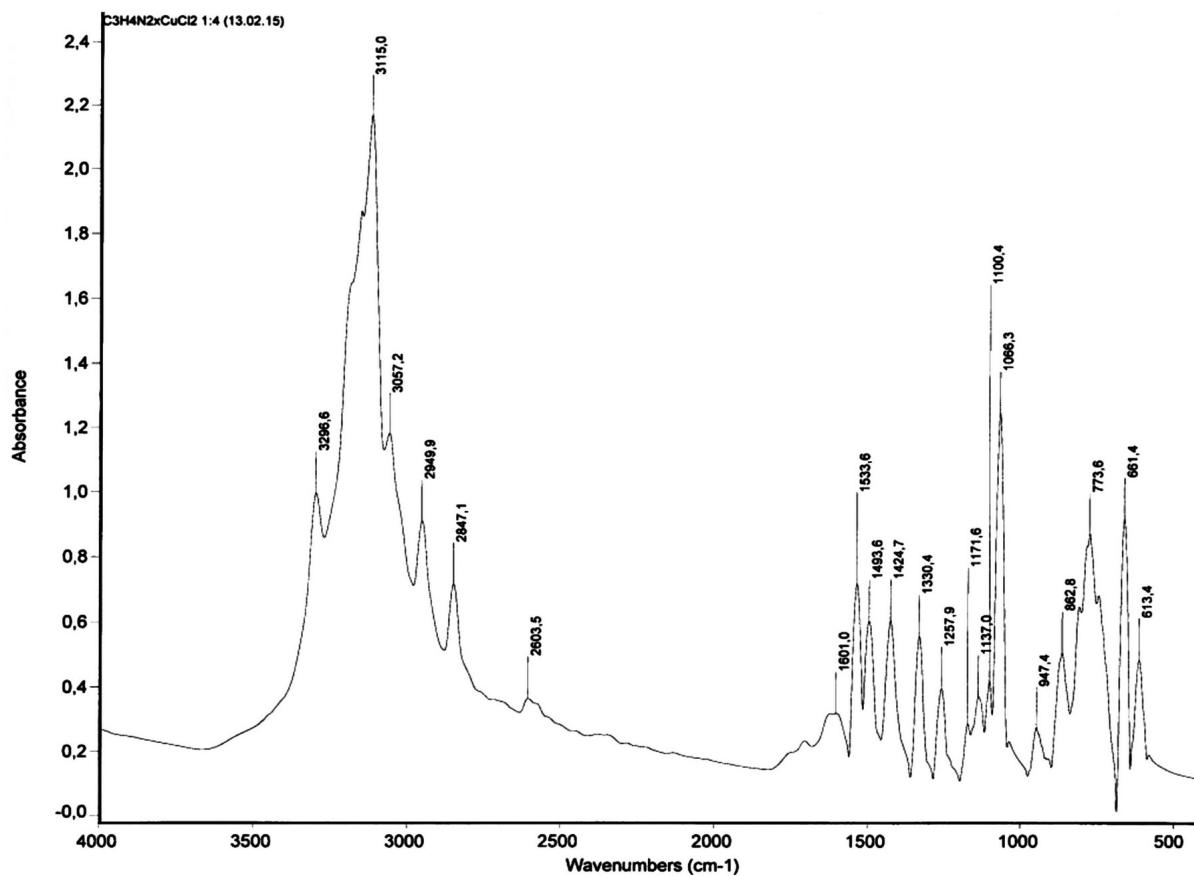


Рис. 2. ИК спектры поглощения $\text{CuCl}_2 \cdot 4\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$

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