

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО(12) **Описание изобретения**
К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

1

(21) 2101543

(22) 20.04.2021

(46) Бюл. 178, 2021

(71)(73) Таджикский национальный университет (ТJ)

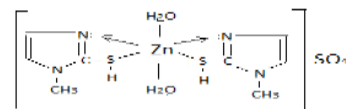
(72) Ёрмамадова С.Г. (ТJ); Раджабов У. (ТJ);

Камолова И.У. (ТJ); Шоедарова З.А. (ТJ);

Далери К. (ТJ)

(54) **КОМПЛЕКСНОЕ СОЕДИНЕНИЕ
[ДИАКВАДИ (1-МЕТИЛ-2-МЕРКАПТОИМИДА-
ЗОЛ) ЦИНК (II)] СУЛЬФАТА, ОБЛАДАЮЩЕЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ.**(56) 1. Скударнова И.М., Соболева Н.В., Мычка Н.В.;
Гормоны щитовидной железы: пособие для врачей,
ЗАО «Вектор-Бест». – Кольцово: ЗАО «Вектор-
Бест», 2006. – 32 с.2. Машковский М. Д., //Лекарственные сред-
ства В 2т. Т.1., Т.2.-М -: ООО «Издательства новая
вольна» -2012,с. 543 - 608.3. Ёрмамадова С.Г, Камолова И.У., Раджабов
У. Координационное соединение цинка (II) с мерка-
золилом.,материалы международной научной конфе-
ренции: «Вопросы физической и координационной
химии», посвященной памяти докторов химических
наук,профессоров Якубова Хаида Мухсимовича и

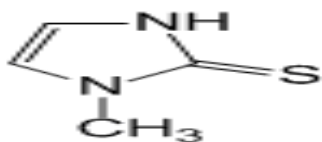
2

Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича., Душанбе-
2019.С100-1024. Кузьмин А.А. // Антигельминтики в ветеринар-
ной медицине. - М.: «АКВАРИУМ ЛТД». 2001-144 с.(57) Изобретение относится к химико-
фармацевтической промышленности, а именно к ис-
следованию, синтезу и созданию соединения, облада-
ющее метаболической активностью.Целью изобретения является получение более
эффективного и недорого средства, обладающее мета-
болической активностью.Поставленная цель достигается момплексным со-
единением диаквади [1-метил-2-меркаптоимидазол)
цинк(II)] сульфата общей формулы:

обладающее метаболической активностью.

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности, а именно к исследованию, синтезу и созданию соединения, обладающее метаболической активностью.

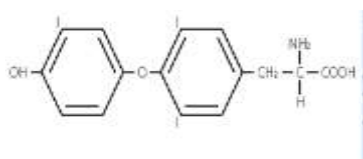
Известно синтезированное вещество Мерказолил (1-метил-2-меркаптоимидазол) $C_4H_6N_2S$ [1] механизм действия которого обусловлено торможением синтеза тироксина в щитовидной железе, что приводит к нормализации метаболических процессов, графическая формула которой представлена формулой:



Мерказолил является синтетическим антигипотиреоидным (тиреостатическим) [веществом](#). Подобно другим антигипотиреоидным [веществам](#) также понижает основной обмен. Препарат ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, угнетает [активность](#) ферментных систем, участвующих в [окислении](#) йодидов в [йод](#), что приводит к торможению йодирования [тиреоглобулина](#) и задержке превращения дийодтирозина в [тироксин](#). Кроме того, нарушение синтеза [тироксина](#) может зависеть от [реакции](#) метилтиоурацила со свободным [йодом](#), образующимся в щитовидной [железе](#) из йодидов. Применяют при диффузном токсическом зобе (легкой, средней и тяжелой формах).

Мерказолил не влияет на тиреотоксикоз, развившийся вследствие высвобождения гормонов после разрушения клеток щитовидной железы (после лечения радиоактивным йодом или при тиреоидите).

Наиболее близким аналогом к заявленному изобретению является синтезированное вещество L-Тироксин [2] $C_{15}H_{11}I_4NO_4$ графической формулы:

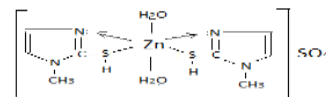


Вещество активно участвует в обмене углеводов, белков, жиров, относится к регуляторам сердечно-сосудистой деятельности, иммунитета, мышечного тонуса, работы центральной нервной системы.

Недостатками, является то, что при передозировке препарата наблюдаются симптомы, характерные для тиреотоксикоза: сердцебиение, нарушение ритма сердца, боли в сердце, беспокойство, тремор, нарушение сна, повышенная потливость, повышение аппетита, снижение массы тела, диарея.

Целью изобретения является получение более эффективного и недорого средства, обладающего метаболической активностью.

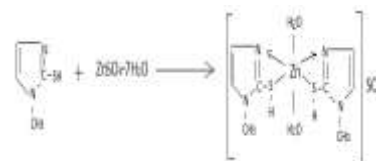
Поставленная цель достигается комплексным соединением диаквади [1-метил-2-меркаптоимидазол] цинк(II)] сульфата общей формулы:



обладающее метаболической активностью.

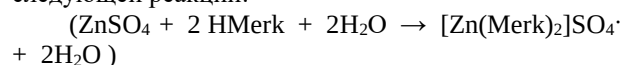
Для получения заявленного комплексного соединения диаквади [1-метил-2-меркаптоимидазол] цинк(II)] сульфата, в 5 мл воды растворили 1,14г 1-метил-2-меркаптоимидазол (0,01 моль), при интенсивном перемешивании прибавили раствор 1,44г (0,005 моль) $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$. Мольное соотношение реагирующих компонентов системы составляло 1:2. Реакционную смесь нагрели в водяной бане в течение 4 часов до изменения цвета раствора и выпадения осадка. Выпавший осадок белого цвета отфильтровали, промыли этанолом (25мл), ацетоном (20 мл), эфиром (30 мл) и высушили в вакуум-эксихаторе над твердым KOH до постоянной массы. Полученное соединение хорошо растворяется в воде, в диметилсульфаксиде и плохо растворяется в этаноле и диметилфармоиде, а в ацетоне не растворяется. Выход полученного соединения составляет 90%, где: Zn-15,3%; S-22%; N- 13,2%; H 2O- 8,33%.

Заявленное комплексное соединение получают по химической схеме:



Для полученного комплексного соединения $[Zn(HL)_2(H_2O)_2]^{2+}$, где, L – 1-метил-2-меркаптоимидазол содержания компонентов составляет в % : Zn - 15,29; S – 22,58; N- 13,17; H_2O – 8,47;

Комплексное соединения цинка сульфата с мерказолилом в водно-этаноловой среде получают по следующей реакции:



Координационное соединение цинка сульфата с мерказолилом является кристаллическим веществом и представляет собой соединение белого цвета без запаха.

Состав синтезированного соединения в общем виде установлен методами оксидиметрии, элементного анализа УФ- и ИК – спектроскопией.

В результате исследования процесса комплексобразования цинка (II) сульфата с 1-метил-2-меркаптоимидазолом в водном растворе при 308 K и ионной силе раствора 0,1 моль/л создаваемой сульфатом натрия выяснили, что максимальное число координированных молекул мерказолила, присоединённых к иону цинк сульфата определяли по тангенсу угла наклона зависимости ϕ от $-\lg C_L$. Форма кривых зависимости ΔE от pH свидетельствует о сту-

пенчатом характере комплексообразования между цинком (II) и 1-метил-2-меркаптоимидазолом.

Совместный анализ экспериментально полученных зависимостей окислительного потенциала системы (φ) от pH, концентрации окисленной и восстановленной формы цинк сульфата и мерказолила, создание стехиометрической матрицы (математической модели) существующих равновесий в растворе показали, что в системе образуются комплексы различного состава. Состав и константы образования комплексных соединений, их степени накопления уточнены с помощью окислительной функции Юсупова методом итерации.

На рис. 1 представлена зависимость логарифмов экспериментальной ($f^0_{\text{э}}$) и теоретической ($f^0_{\text{т}}$) окислительной функции от pH в системе Zn(Hg)-Zn(II)-мерк- H_2O $C_{\text{Zn(II)}}=1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $I=0,1$ моль/л $C_{\text{мерк}}=1 \cdot 10^{-2}$ моль/л. $T=308\text{K}$.

Совпадение экспериментальной и теоретической окислительной функций подтвердило правильность определенного состава комплексов, а также достоверность величин константа их образования.

На рис.2 . приведена диаграммы распределения свободных и связанных в комплексных соединениях ионов: Zn(II): 1- $[\text{Zn}(\text{HL})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, 2- $[\text{ZnHL}(\text{H}_2\text{O})_3]^{2+}$, 3- $[\text{Zn}(\text{HL})\text{OH}]^+$;

В таблице 1 приведены значение логарифм константа образования, образующейся в системе цинк сульфата с мерказолилом при $T=308,16\text{ K}$.

Растворимость комплексного соединения в различных растворителях приведена в таблице 2, где в водном растворе этилового спирта 96% достигается малая растворимость, а в воде достигается максимальная растворимость.

Для определения токсичности [4] нового соединения проводили опытные испытания в трех сериях на подопытных кроликах породы шиншилла (массой 2,5-2,7 кг $n=5$). В результате опытов установлено, что максимальная переносимая доза (МПД) получаемого состава на кроликов равно $\text{ЛД}_{00}=1\text{ г/кг}$, $\text{ЛД}_{50}=1,5\text{ г/кг}$, $\text{ЛД}_{100}=3,0\text{ г/кг}$.

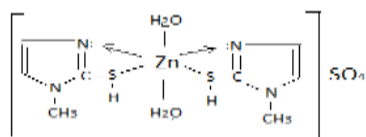
Внутреннее введение испытуемого соединения кроликам в течение 14 дней в дозе $0,009\text{ г/кг}$ живой массы не вызывал каких-либо отклонений от физиологической нормы. При патолого-анатомическом вскрытии вынужденно убитых животных макроскопических изменений в паренхиматозных органах мышцах и лимфатических узлах не зарегистрированы [4].

Результаты опытов показаны в таблице 3, где подтверждается безвредность и малотоксичность заявленного комплексного соединения.

Координационные соединения металлов, в частности цинк сульфата с мерказолилом уменьшает токсичность мерказолила и увеличивает её терапевтическую активность.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Комплексное соединение [диаквади (1-метил-2-меркаптоимидазол) цинк (II)] сульфата общей формулы:



обладающее метаболической активностью.

Комплексное соединение диаквади (1-метил-2-меркаптоимидазол) цинк (II) сульфата, обладающий метаболической активностью.

Таблица 1.

Концентрация, моль/л		β_{10220} [Zn(HL) ₂ (H ₂ O) ₂] ²⁺ ;
[Zn(II)]	[Merk]	
0,001	0,04	3,31
		3,30
		3,30
Среднее значение		3,30±0.03

Таблица 2.

Растворитель	Растворимость	Цвет ратвора
Диметилформамид	нерастворимый	Белый прозрачный
Ацетон	Нерастворимый	Белый мутный
этиловый спирт 96%	малорастворимый	Белый прозрачный
Вода	Хорошо растворимый	белый непрозрачный
Диметилсульфоксид	хорошо растворимый	бесцветный, прозрачный

Комплексное соединение диаквади (1-метил-2-меркаптоимидазол) цинк (II) сульфата, обладающий метаболической активностью

Таблица 3.

Доза вещества г/кг веса лаб. ж-х	Фактический Эффект	LD (%)
0,05	0/6	00
0,1	0/6	00
0,4	1/6	14,6
0,6	2/6	30,3
1,2	3/6	50
1,6	6/6	100

Примечание: цифра в числителе - количество погибших животных;
цифра в знаменателе - количество животных в группе;

Комплексное соединение диаквади (1-метил-2-меркаптоимидазол) цинк (II) сульфата, обладающий метаболической активностью

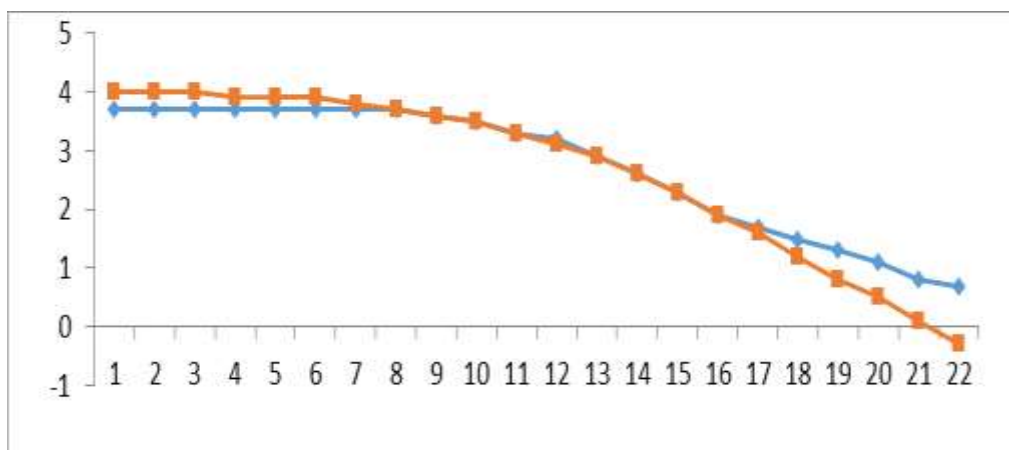


Рис.1

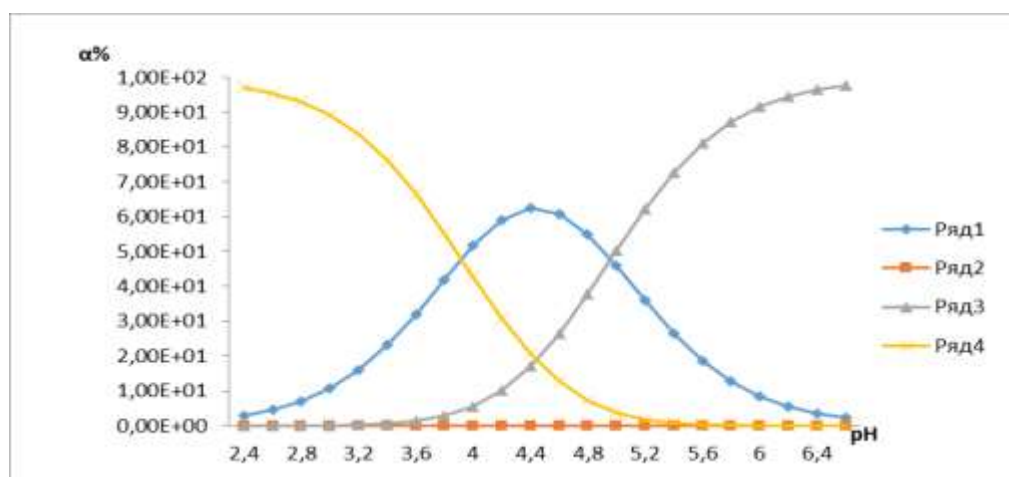


Рис.2

Компьютерный набор: Нигораи А.