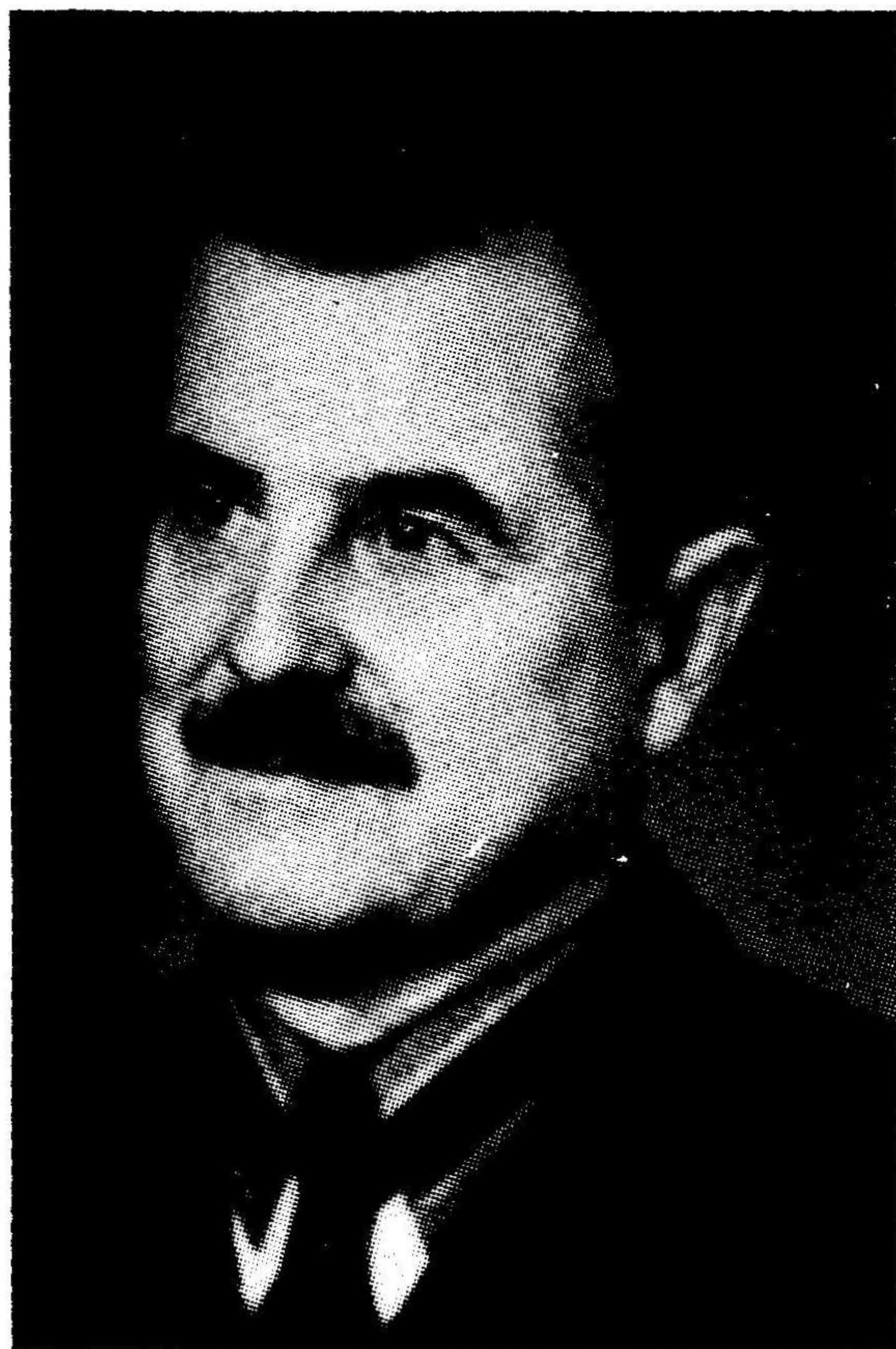


КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ



Безуглий Петро Овк-сентійович — завідувач кафедри фармацевтичної хімії, доктор фармацевтичних наук, професор. Заслужений діяч науки і техніки України, спеціаліст в області одержання та дослідження біологічно активних сполук. Автор 285 наукових робіт, 110 авторських свідоцтв та патентів.

Кафедра фармацевтичної хімії, яка є однією з провідних випускаючих кафедр Української фармацевтичної академії, була заснована разом з Харківським фармацевтичним інститутом у травні 1921 р. заслуженим діячем науки, доктором фармацевтичних наук, професором М.О.Валяшко. Нині кафедрою керує професор П.О.Безуглий.

Свій найголовніший обов'язок кафедра вбачає у підготовці кваліфікованих фахівців, для чого постійно працює над удосконаленням навчального процесу.

Найважливішим напрямком науково-дослідної роботи вчених кафедри є розробки, пов'язані з синтезом нових лікарських речовин серед похідних фенілгідазину, акридину, амінонафталіну, тіазолу, дикарбонових кислот з вивченням їх фізико-хімічних властивостей, біологічної дії, створенням нормативно-технічної документації на лікарські засоби. За останні три роки на кафедрі захищено 2 докторські дисертації, а починаючи з 1986 р. — 15 кандидатських дисертацій.

В 1995 р. Фармакологічний комітет МОЗ України прийняв позитивне рішення щодо проведення клінічних досліджень препарату “Хіноксикаїн” (місцевий анестетик). Проходять доклінічне вивчення нові фармакологічні засоби “Дибамк” та “Панізам” (антиконвульсанти), “Магісазол” (антифлогістик).

Нові технічні рішення у вигляді авторських свідоцтв та патентів, узагальнені матеріали наукових розробок впроваджені на регіональному та міжнародному рівнях.

Кафедра пропонує: співробітництво в галузі стандартизації лікарських засобів (створення тимчасових фармакопейних статей) та синтезу нових лікарських речовин; сумісні роботи по впровадженню у лікарську практику місцевого анестетика “Хіноксикаїн”, антиконвульсантів “Дибамк” та “Панізам”, антифлогістика “Магісазол”, антитиреоїдного засобу “Тетракон”.

Рекомендована д.х.н., професором В.В.Болотовим

УДК 542.91:547.785.5:547.831:577.15/17|07

13/6

ОПТИМАЛЬНИЙ СИНТЕЗ ТА АНТИТИРЕОЇДНА АКТИВНІСТЬ 1Н-3-(БЕНЗІМІДАЗОЛІЛ-2)-4-ГІДРОКСИХІНОЛОНУ-2

П.О. Безуглий, С.Г.Таран, О.В.Горохова, Н.А.Марусенко, І.В.Українець, О.І.Бриндак, Л.М.Вороніна, В.М.Кравченко, А.Б.Кравченко

Українська фармацевтична академія

В результаті проведення порівняльного аналізу декількох варіантів синтезу 1Н-3-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксихінолону-2 визначений найбільш раціональний з них. Вивчена антитиреоїдна активність даної сполуки.

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) відноситься до найбільш розповсюджених захворювань ендокринної системи і посідає в їх структурі друге місце після цукрового діабету [3, 6, 11, 20]. За останні роки спостерігається тенденція до росту

кількості хворих на ДТЗ як у світі в цілому, так і в Україні зокрема, що, очевидно, пов'язано з погіршенням екологічної обстановки, стресовими ситуаціями та іншими факторами [5, 4, 18].

З досить широкого арсеналу антитиреоїдних засобів [7] зараз найбільш широко застосовується тіамазол (Німеччина). В Україні цей препарат випускається під назвою мерказоліл. Активною речовиною в ньому є 1-метил-2-меркаптоїмідазол. Антитиреоїдний ефект цього препарату виявляється внаслідок гальмування ним синтезу тиреоїдних гормонів щитовидної залози

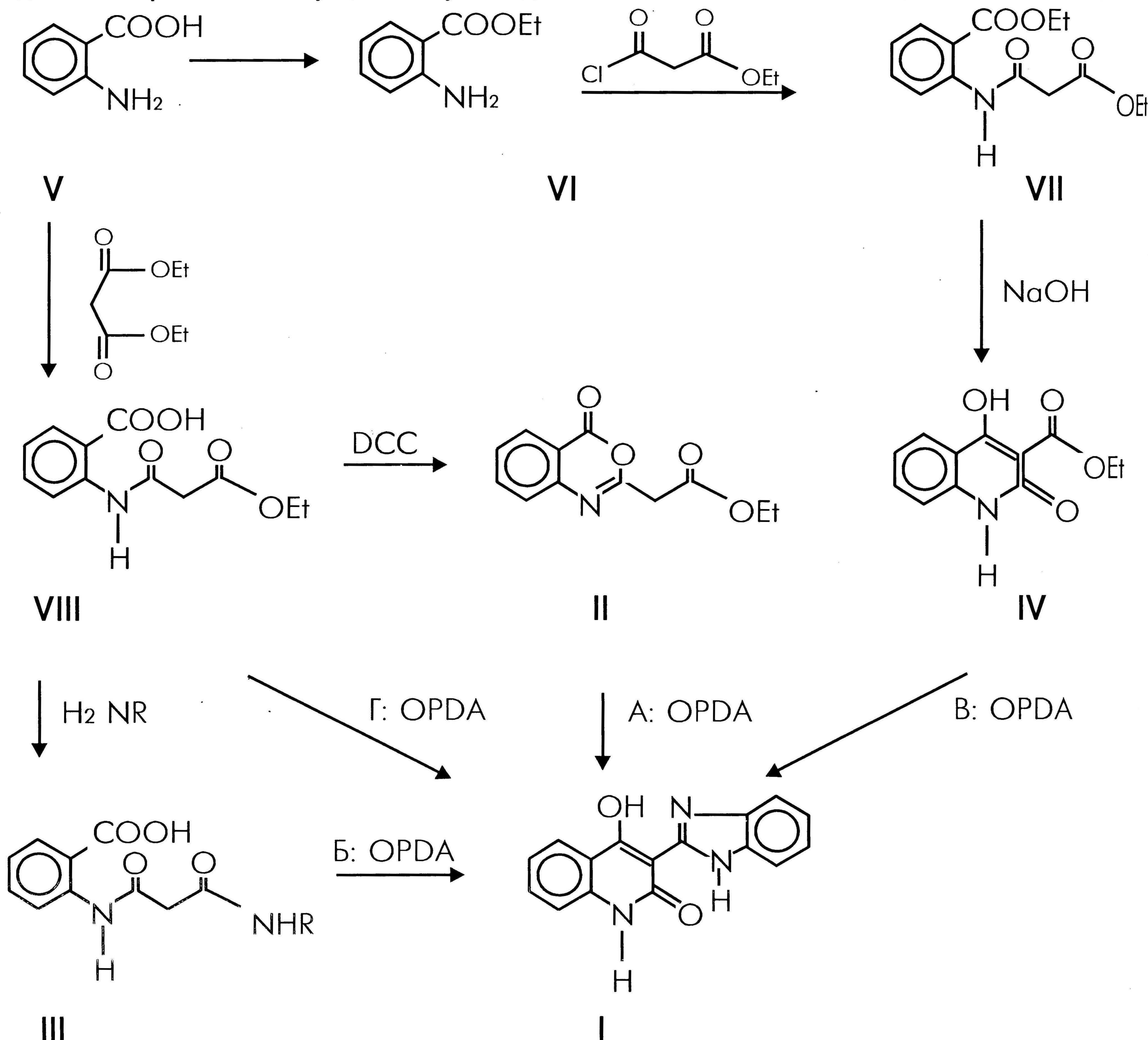
та блокади ферменту пероксидази, який приймає участь в процесі йодування тиреоглобуліну. Недоліком мерказолілу є те, що він проявляє виражений струмогенний ефект. Крім того, при тривалому використанні (а для лікування ДТЗ його призначають тривалими курсами, інколи роками) можуть з'явитися агранулоцитоз, генералізована лімфоаденопатія, поліневрити, ураження печінки та інші ускладнення [8].

Таким чином, пошук препаратів з антитиреоїдним ефектом є однією з найактуальніших проблем сучасної фармацевтичної науки.

Раніше на основі "розрахункового скринінгу" була показана доцільність синтезу та експериментального вивчення антитиреоїдної активності 1-R-3-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксихінолонів-2 [14]. Попередніми фармакологічними дослідженнями була встановлена найбільш висока активність у 1-H-похідного I. На сьогоднішній день в літературі описано декілька варіантів синтезу цієї сполуки. Однак

більшість з них, на жаль, має суттєві недоліки. Так, наприклад, термоліз 2-карбетоксиметил-4H-3,1-бензоксазин-4-ону (II) з о-фенілендіаміном (метод А) призводить до утворення суміші декількох продуктів [16]. Такий же недолік спостерігається і в реакції о-фенілендіаміну з N-R-заміщеними амідами 2-карбоксималонанілової кислоти (III, метод Б) [17]. Кращий результат дає використання як висхідної речовини 2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихіноліну (IV, метод В) [15]. Але в даному випадку виникає необхідність попереднього тристадійного синтезу цього гетероциклу: етерифікація антранілової кислоти (V), ацилювання етилантранілату (VI) етоксималонілхлоридом [2] і, накінець, циклізація одержаного етилового ефіру 2-карбетоксималонанілової кислоти (VII) у відповідний хінолон IV.

Найбільш цікавим синтезом 1H-3-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксихінолону-2 (I), на наш погляд, є термоліз етилового ефіру 2-карбоксималонанілової кислоти (VIII) з еквімолярною



кількістю о-фенілендіаміну (метод Г) [19]. Перевагою цього методу є те, що він, по-перше, дозволяє виключити з синтетичної схеми декілька трудомістких операцій (усувається необхідність етерифікації антранілової кислоти, яка на відміну від етилантранілату легко ацилюється дешевим та доступним діетилмалонатом з однозначним утворенням моноаміду VIII [1]). По-друге, формування дволанкового ансамблю гетероциклів, що вміщує 2-оксо-4-гідроксигінолінову та бензімідазольну системи, здійснюється в одну стадію при збереженні високого виходу кінцевого продукту.

Вивчення впливу 1Н-3-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксигінолону-2 (I) на функцію щитовидної залози проведено на білих щурах популяції Вістар масою 50-60 г. Досліджувану речовину і мерказоліл вводили піддослідним тваринам внутрішньошлунково у вигляді тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80, щодоби в один і той же час (8-9 годин ранку) в дозі 10 мг/кг. Контрольна група тварин знаходилась в аналогічних умовах і отримувала дистильовану воду з твіном-80. Тривалість дослідження складала 10 діб. На 11-й день тварин забивали під легким ефірним наркозом. Щитовидні залози видаляли і витримували 24 години в 5% розчині нейтрального формаліну, а потім переносили в 10% розчин. Гістологічну обробку щитовидних залоз проводили за загальноприйнятою методикою [10]. Гістологічні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксиліном Мейера та еозином і вивчали під світловим мікроскопом при 200-кратному збільшенні, а також з використанням масляної імерсії (збільшення $\times 900$).

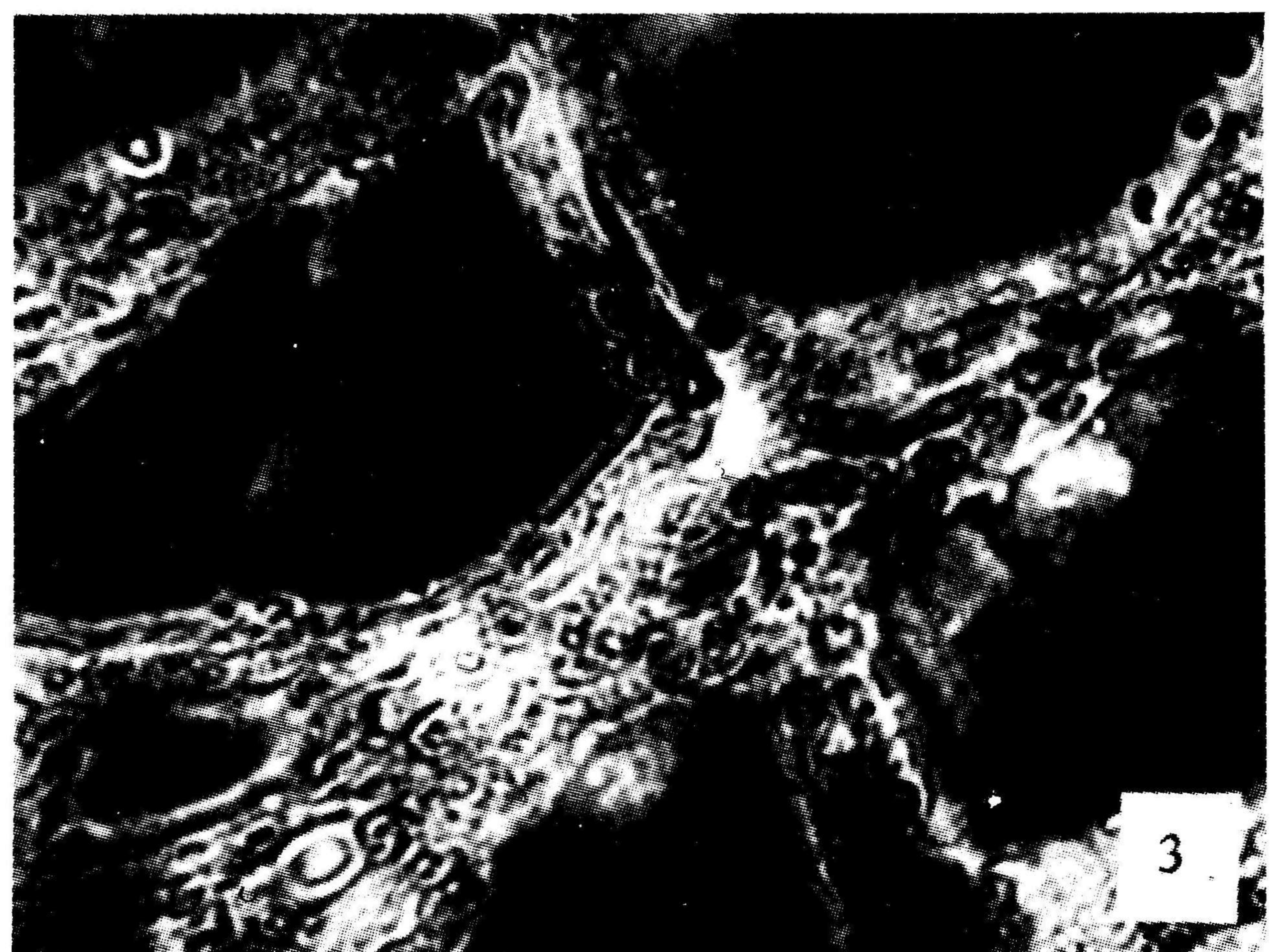
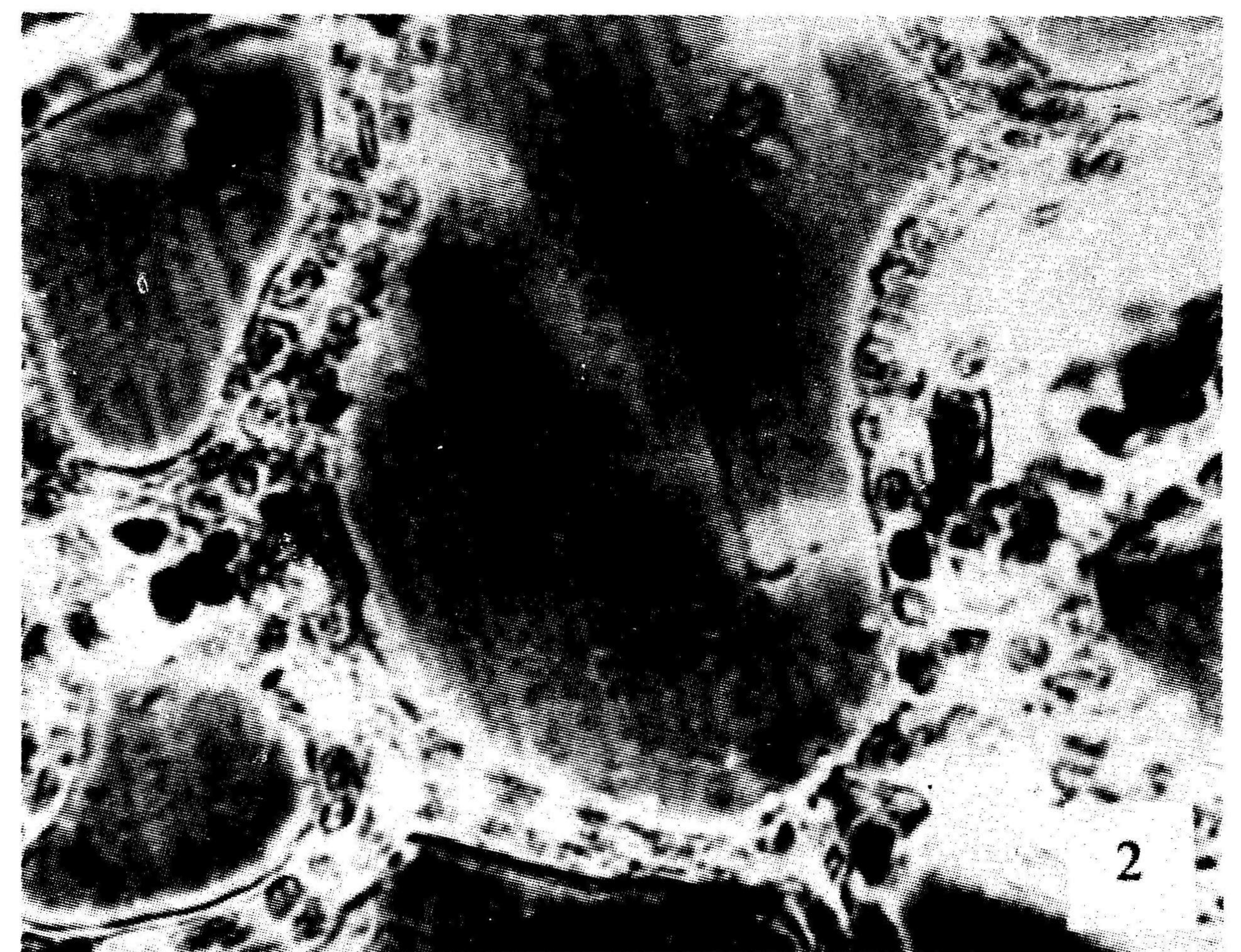
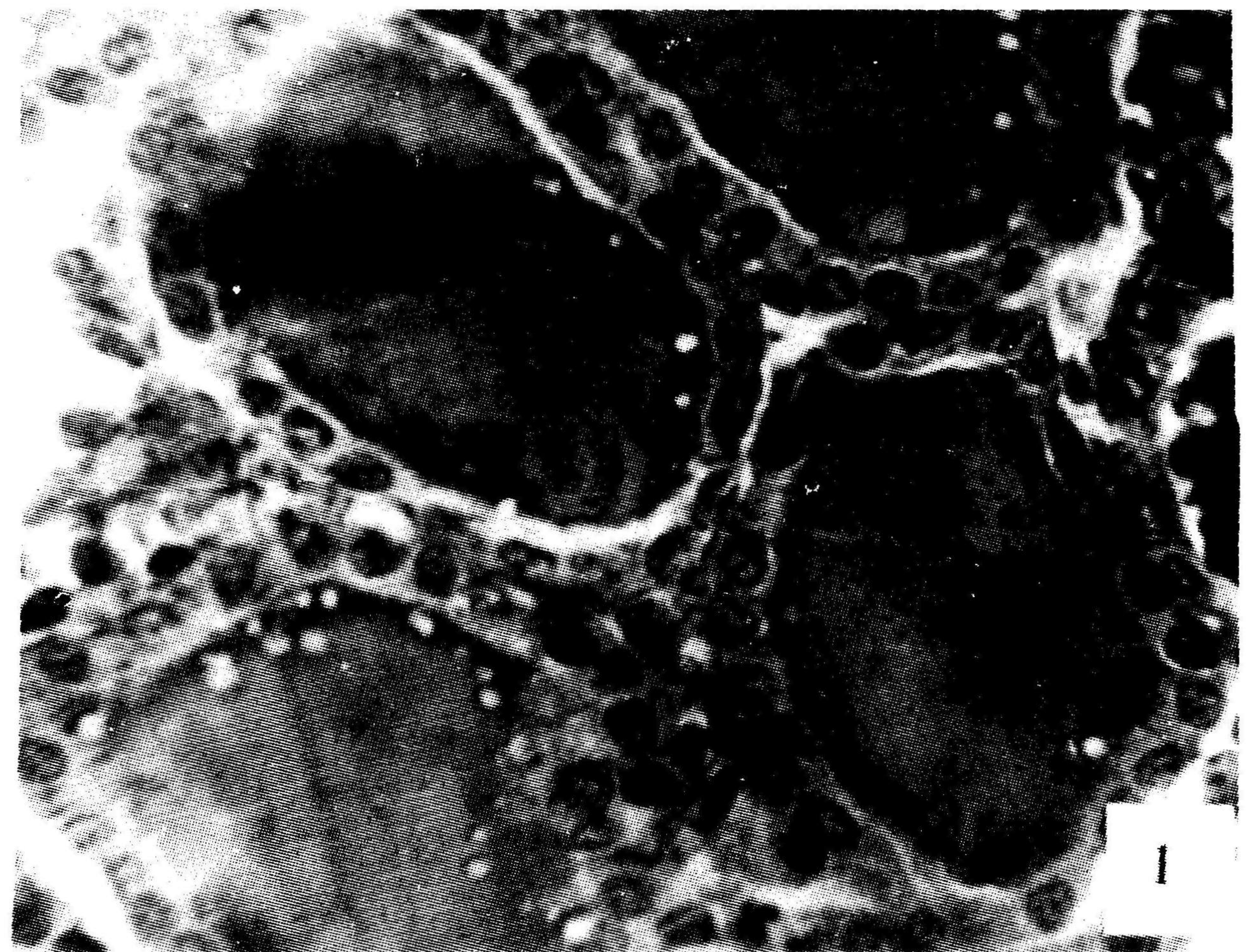
Морфометрію тиреоцитів проводили за методом К.Ташке [13]. При цьому вимірювали висоту тиреоцитів, діаметр тиреоїдних фолікул та об'єм ядер тиреоцитів. Важливість останнього показника диктується тим, що він в значно меншій мірі, ніж, наприклад, висота клітини чи об'єм її цитоплазми змінюється в залежності від віку, статі, біологічних ритмів і т.д.

Наведені в таблиці дані гістологічних досліджень показують значне зниження висоти тиреоцитів і об'єму їх ядер та збільшення діаметру тиреоїдних фолікул під впливом хінолону I в порівнянні з аналогічними показниками у щурів, що одержували мерказоліл. Все це свідчить про високий тиреостатичний ефект хінолону I [3, 11, 20].

Таблиця

Дані гістологічних досліджень

Морфометричні показники	Контроль	Мерказоліл	Хінолон I
Діаметр тиреоїдних фолікул (мкм)	89,3 \pm 6,18	100,1 \pm 3,88	124,0 \pm 4,07
Висота тиреоцитів (мкм)	8,9 \pm 0,08	6,5 \pm 0,10	5,2 \pm 0,20
Об'єм ядер тиреоцитів (мкм ³)	74,7 \pm 4,95	53,1 \pm 4,23	39,0 \pm 3,94



Мікрофотографії щитовидних залоз: 1 — контрольних тварин; 2 — щурів, що одержували мерказоліл; 3 — щурів, що одержували хінолон I.

Колоїд, що заповнює фолікули щитовидних залоз щурів, яким вводили хінолон I густий, місцями з тріщинами, що також є свідченням тиреостатичної дії [3, 11, 20]. В той же час, у

контрольних тварин колоїд менш густий, з краєвою вакуолізацією. Мерказоліл викликає розростання в деяких ділянках щитовидної залози сполучної тканини, а також дезорганізацію фолікул, що вказує на струмогенний ефект. При введенні хінолону I такі явища не спостерігалися (див. мікрофотографії).

Антитиреоїдну активність 1Н-3-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксихінолону-2 вивчали також шляхом визначення концентрації тиреоїдних гормонів: трийодтироніну (Т₃) і тироксину (Т₄) в сироватці крові піддослідних тварин. Як виявилось, хінолон I викликає статистично достовірне зниження рівня як Т₃ — $1,9 \pm 0,09$ нмоль/л, так і Т₄ — $92,5 \pm 0,09$ нмоль/л (контрольні дані: $3,0 \pm 0,07$ та $160,0 \pm 0,07$ нмоль/л відповідно) і за цими показниками мало відрізняється від мерказолілу (Т₃ — $1,5 \pm 0,09$ нмоль/л, Т₄ — $80,0 \pm 0,07$ нмоль/л).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук зняті на спектрофотометрі Spesord M-80 в таблетках KBr, концентрація речовин 1%. Спектри ПМР записані на приладі Bruker WP-100 SY (100 МГц), розчинник ДМСО-D₆, внутрішній стандарт ТМС (0,00 м.д.), хімічні зсуви наведені в шкалі δ , КССВ — в Герцах. Дані елементного аналізу сполуки I на С, Н та N відповідають вирахуванням ($\pm 0,3\%$).

Рівень трийодтироніну (Т₃) і тироксину (Т₄) визначали за допомогою стандартних радіоімуннологічних наборів "Ріо-Т₃-ПГ Минск" та "Ріо-Т₄-ПГ Минск". Радіоактивність проб підраховували за допомогою лічильника "Нарко-тест-2". Всі дані фармакологічних досліджень оброблялись методом варіаційної статистики з врахуванням критерію Стюдента-Фішера [9, 12].

1Н-3-(Бензімідазоліл-2)-4-гідроксихінолон-2 (I, C₁₆H₁₁N₃O₂). Метод А. Суміш 2,33 г (0,01 Моль) 2-карбетоксиметил-4Н-3,1-бензоксазин-4-ону (II) та 1,08 г (0,01 Моль) о-фенілендіаміну нагрівають на металічній бані при 150-155°C протягом 2 год. Охолоджують, ретельно змішують з 20 мл метанолу і

відфільтровують хінолон I. Вихід — 0,88 г (31,8%). Після перекристалізації з ДМФА одержують білі з жовтуватим відтінком пластинки з Т.пл. 397°C (розкл.). ІЧ-спектр: 1639 (C=O); 1648 (C=N); 3180 см⁻¹ (NH). Спектр ПМР: 14,58 (2H, с, OH+NH бензімідазолу); 10,84 (1H, с, NH хінолону); 8,06 (1H, дд, ³J=7,8; ⁴J=1,9; 5-H); 7,80 (2H, м, J=3,0; 4,7-Н бінзімідазолу); 7,52 (1H, тд, ³J=7,2; ⁴J=1,8; 7-Н); 7,32 (2H, м, J=3,0; 5,6-Н бензімідазолу); 7,25 (1H, д, J=7,3; 8-Н); 7,12 (1H, тд, ³J=7,0; ⁴J=1,8; 6-Н).

Метод Б. Суміш 2,78 г (0,01 Моль) н-бутиламіду 2-карбоксималонанілової кислоти (III) та 1,08 г (0,01 Моль) о-фенілендіаміну нагрівають на металічній бані при 200°C протягом 1 год. Охолоджують, додають 20 мл води і підкислюють HCl до pH 5, ретельно перемішують і фільтрують. Залишок на фільтрі обробляють гарячим етиловим спиртом. Нерозчинний в спирті хінолон I відфільтровують та висушують. Вихід становить 1,6 г (58%).

Метод В. Суміш 2,33 г (0,01 Моль) 2-оксо-3-карбетокси-4-гідроксихінолону (IV) та 1,08 г (0,01 Моль) о-фенілендіаміну нагрівають на металічній бані при 240-250°C протягом 30 хв. Охолоджують та кристалізують з ДМФА. Вихід — 2,68 г (97%).

Метод Г. Суміш 2,51 г (0,01 Моль) етилового ефіру 2-карбоксималонанілової кислоти (VIII) та 1,08 г (0,01 Моль) о-фенілендіаміну нагрівають на металічній бані при 130-140°C протягом 30 хв. Охолоджують, ретельно перемішують з 20 мл етилового спирту та відфільтровують. Вихід — 2,50 г (90%).

Ідентичність зразків хінолону I, одержаних різними методами, встановлювали за відсутністю депресії температури плавлення змішаних проб, а також за даними ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

ВИСНОВКИ

1. Запропонований препаративний метод синтезу 1Н-3-(бензімідазоліл-2)-4-гідроксихінолону-2.

2. Проведені фармакологічні дослідження, що відкривають перспективу створення потенційного антитиреоїдного лікарського засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. А.с. №1467052 СССР. Способ получения этилового эфира 2-карбоксифениламида малоновой кислоты/П.А.Безуглый, В.И.Трескач, И.В.Украинец. — Оpubл. 23.03.89. — Бюл. №11.
2. Пат. №1474159 СССР. Способ получения этоксималонилхлорида/ П.А.Безуглый, В.И.Трескач, И.В.Украинец и др. — Оpubл. 23.04.89. — Бюл. №15.
3. Бриндак О.И., Позывайло С.М.// Проблемы эндокринологии. — 1991. — Т. 37. — №4. — С. 51-55.
4. Калинина А.П., Сидорова О.П., Камышина Т.С. и др.// Проблемы эндокринологии. — 1995. — Т. 41. — №3. — С. 26-27.
5. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Маковская А.Н. и др.// Проблемы эндокринологии. — 1995. — Т. 41. — №3. — С. 17-23.
6. Крайнова С.И., Кандрор В.И.// Проблемы эндокринологии. — 1993. — Т. 39. — №3. — С. 46-49.
7. Марусенко Н.А., Таран С.Г., Украинец И.В. Антитиреоидные лекарственные вещества. (Обзор литературы)/ Укр. фарм. академия. — Харьков, 1995. — Деп. в ГНТБ Украины. 23.05.95. — №1250-Ук 95. — 29 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — М.: Медицина, 1988. — Т. 1. — С. 544-548.
9. Минцер О.П., Уваров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. — К.: Вища школа, 1982. — 158 с.

10. Пирс Э. Гистохимия. — М.: Мир, 1962. — 962 с.
11. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. — М.: Медицина, 1991. — 203 с.
12. Стрелков Р.Б. Методы вычисления стандартной ошибки и доверительных интервалов средних арифметических величин с помощью таблицы. — Сухуми: Алашара, 1966. — 15 с.
13. Ташкэ К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию. — Бухарест: Изд-во АН СРР, 1980. — 191 с.
14. Українець І.В. Синтез, химические превращения и биологические свойства производных алкил(арил)амидов малоновой кислоты: Дис. ... д-ра хим. наук. — Харьков, 1992. — 196 с.
15. Українець І.В., Безуглый П.А., Горохова О.В. и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 1993. — №1. — С. 105-108.
16. Українець І.В., Безуглый П.А., Трескач В.И., Туров А.В. // Химия гетероцикл. соединений. — 1992. — №2. — С. 239-241.
17. Українець І.В., Таран С.Г., Туров А.В. // Химия гетероцикл. соединений. — 1993. — №8. — С. 1105-1108.
18. Уланова Л.Н., Земсков А.И., Князев В.И. // Проблемы эндокринологии. — 1995. — Т. 41. — №3. — С. 23-25.
19. Ukrainets I.V., Bezugly P.A., Taran S.G. et al. // Tetrahedron Lett. — 1995. Vol. 36. — №42. — P. 7747-7748.
20. Volpe K., Ijtaka M. // Exp. clin. Endocr. — 1991. — Vol. 97. — №213. — P. 133-138.

УДК 542.91:547.785.5:547.831:577.15/17]07

ОПТИМАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ И АНТИТИРЕОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ 1Н-3-(БЕНЗИМИДАЗОЛИЛ-2)-4-ГИДРОКСИХИНОЛОНА-2

П.А. Безуглый, С.Г. Таран, О.В. Горохова, Н.А. Марусенко, И.В. Українець, О.И. Бриндак, Л.Н. Воронина, В.Н. Кравченко, А.Б. Кравченко

Проведен сравнительный анализ нескольких вариантов синтеза 1Н-3-(бензимидазолил-2)-4-гидроксихинолона-2, позволивший предложить наиболее рациональный из них. Изучена антитиреоидная активность данного соединения.

UDC 542.91:547.785.5:547.831:577/17]07

OPTIMAL SYNTHESIS AND ANTI-TYROID ACTIVITY OF 1H-3-(BENZIMIDAZOLYL-2)-4-HYDROXYQUINOLONE-2

P.A. Bezugly, S.G. Taran, O.V. Gorokhova, N.A. Marusenko, I.V. Ukrainets, O.I. Brindak, L.N. Voronina, V.N. Kravchenko, A.B. Kravchenko

The comparative analysis of some variants of 1H-3-(benzimidazolyl-2)-4-hydroxyquinolone-2 synthesis was carried out. It allows to propose the most rational variant. The anti-tyroid activity of this compound was studied.

КАФЕДРА ПРОЦЕСІВ ТА АПАРАТІВ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ



Зайцев Олександр Іванович — завідувач кафедри процесів та апаратів хіміко-фармацевтичної технології, кандидат технічних наук, доцент. Спеціаліст в області теорії процесів та методів розрахунку обладнання абсорбції, ректифікації, теплопередачі. Готує 1 кандидата наук. Автор 36 наукових та учбово-методичних робіт, 2 авторських свідоцтв, 2 учбових посібників та підручника.

Завідувач кафедри — кандидат технічних наук, доцент О.І. Зайцев.

Кафедра процесів та апаратів хіміко-фармацевтичної технології була створена в 1993 р. і налічує у своєму складі 10 викладачів та 4 одиниці учбово-допоміжного персоналу. 7 викладачів мають науковий ступінь, а 4 — наукове звання. Територіально кафедра розташована у приміщенні хіміко-фармацевтичного технікуму. Кафедра є провідною в загальноінженерній підготовці студентів факультету промислової фармації.

Викладання дисциплін націлене на інтенсифікацію та модернізацію діючих виробництв, створення енерго- та матеріалозберігаючих технологій, збільшення та комбінування виробництв, створення екологічно чистих та безвідходних виробництв на основі максимального використання природної сировини та енергії хімічних реакцій, а також паливно-енергетичних ресурсів, збільшення одиничної потужності агрегатів та автоматизації виробництв.

Колектив кафедри розробив програму учбово-методичного забезпечення курсів: видано 17 методичних вказівок щодо проведення лабораторних робіт та виконання курсових проектів. Підготовлені до видання 12 методичних вказівок, підручник "Технологія ліків. I том. Процеси та апарати хіміко-фармацевтичної технології".

Постійно оновлюється і реконструюється лабораторна база, відкрита лабораторія математичного моделювання хіміко-фармацевтичних процесів. У тісному контакті з обчислювальним центром академії підготовлені тестуючі програми за всіма курсами, створюється програмне забезпечення по розрахунку обладнання.

Наукову діяльність кафедра здійснює за такими напрямками:

1. Розробка технології лікарських форм на базі штучних цеолітів з метою використання їх у фармації та медицині.
2. Створення інформаційно-експертної системи по збору, зберіганню та обробці інформації світової фармакопеї.