

разрешительной системы в Республике Татарстан, которая стала бы надежной гарантией повышения качества лекарственных средств и изделий медицинского назначения. С учетом высокого научно-технического потенциала республики эта задача является вполне разрешимой.

Актуален вопрос об обеспечении контроля за достоверностью финансовой отчетности аптек, сохранностью товарно-материальных ценностей, соответствием организации медикаментозного снабжения существующим законодательным документом. Необходимо усилить аудиторский контроль за деятельностью аптечных учреждений. Упорядочению процессов, связанных с организацией лекарственной помощи населению и ЛПУ, способствовало бы решение на федеральном уровне вопросов о создании и развитии законодательной базы в части требований к производству и реализации лекарственных средств, к разработке стандартов лекарственного обеспечения.

Наряду с появлением альтернативных структур, осуществляющих лекарственное снабжение населения и здравоохранения республики, идет активный процесс реформирования существующей аптечной сети. В целях расширения каналов поступления лекарственных препаратов, придания большей самостоятельности, улучшения экономических показателей работы аптечной службы распоряжением Госкомимущества РТ ГП «Татарстан-фармация» предоставлено право выступать учредителем государственных аптечных учреждений, выделяемых из

состава госпредприятия в качестве самостоятельных юридических лиц, утверждать их уставы. Одновременно расширяется аптечная сеть республики. Так, в 1993—1994 гг. по титулу ГП «Татарстанфармация» осуществлялось строительство 8 объектов, в том числе склада термолabileльных лекарственных средств г. Казани; отремонтированы 34 аптеки, дооснащена 21 аптека республики.

Таким образом, в настоящее время в аптечной службе Республики Татарстан активно формируются новые рыночные структуры, ведутся поиски их взаимодействия и разделения функций. Сложившаяся структура управления аптечной службой республики видоизменяется и совершенствуется с учетом новых социально-экономических условий, что обеспечивает дальнейшее развитие и повышение качества лекарственного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисенко Л. В. // Фармация.—1993.— № 6.— С. 27—29.
2. Уздеников А. Н. // Фармация.—1993.— № 1.— С. 8—11.

Поступила 14.02.95.

ORGANIZATION STRUCTURE OF THE PHARMACEUTICAL SERVICE IN TATARSTAN REPUBLIC AND WAYS FOR ITS PERFECTION

R. S. Safiullin, F. F. Yurkaeva, T. I. Nuzhnova

Summary

The characteristic of organization structure of the pharmaceutical service in Tatarstan republic is presented, the problems connected with its optimization are revealed.

УДК 615.85

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЭКВИВАЛЕНТОВ БИПОЛЯРНЫХ $[C_2]_2^{2+}$ -СИНТОНОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АНСАМБЛЕЙ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С КУМАРИНОВЫМИ ЗВЕНЬЯМИ

С. Н. Коваленко, В. П. Черных, Я. В. Белоконов, И. В. Орленко, И. А. Журавель, В. М. Никитченко, А. В. Силин

Кафедра органической химии (зав.— проф. В. П. Черных)
Украинской фармацевтической академии, г. Харьков

Кумарины (2Н-1-бензопиран-2-оны) привлекают повышенное внимание исследователей, занятых поиском новых биологически активных веществ, обладающих широким спектром физиоло-

гической и фармакологической активности. Среди соединений этого класса найдены перспективные субстанции, некоторые из них внедрены в медицинскую практику [3, 8]. Фармаколо-

гический потенциал производных кумарина далеко не исчерпан. В настоящей работе представлен обзор результатов исследований, проведенных в области конструирования и синтеза ансамблей гетероциклов, содержащих кумариновые звенья с целью поиска новых высокоэффективных биологически активных веществ.

Объединение двух или нескольких гетероциклических ядер в ансамбли циклов представляет собой интересный и перспективный прием, так как позволяет динамично изменять структуру соединений, вызывая как усиление характерных для отдельных гетероциклических звеньев видов биологической активности, так и появление новых. Однако в биологическом аспекте двух- и трехзвенные ансамбли циклов с кумариновыми звеньями изучены явно недостаточно, именно этим объясняется наш интерес к данному классу соединений. Так, для 3-(2-R-тиазолил-4) кумаринов ($R=CH_3$, C_6H_5) были изучены только антибактериальная и антигрибковая активности [13]. В последнее время опубликован ряд работ по синтезу и биологической активности аминотиазолил кумаринов, в которых для соединений данного класса была исследована только противомикробная активность [8, 9].

Проведенный нами анализ возможных путей химических превращений реагентов с использованием синтонного подхода показал, что в плане построения 3-гетерилкумаринов наиболее перспективны биполярные электрофильные $[C_2]_2^{2+}$ -синтоны, которые в сочетании с биполярными нуклеофильными $[SN]_3^{2-}$ -, $[SN]_4^{2-}$ -, $[CN]_3^{2-}$ -, $[N_2]_3^{2-}$ -синтонами приводят к образованию тиазольного, тиадизинового, индолизинового, азоиндолизинового и других гетероциклов в третьем положении кумарина. В качестве синтетических эквивалентов $[C_2]_2^{2+}$ -синтона нами были выбраны 3-(α -бромацетил)кумарины, отличающиеся высокой реакционной способностью и простотой синтеза [11]. При взаимодействии 3-(α -бромацетил)кумаринов с тиоформамидом, тиоацетамидом, тиоцианацетамидом, ароматическими тиоамидами, тиомочевинами ($[SN]_3^{2-}$ -синтоны), образуются 2,4-замещенные тиазолы [2, 8, 9, 11, 13] (рис. 1, 2). В случае же взаимодействия с тиосемикарбазидом, который может проявлять себя как эквивалент $[SN]_3^{2-}$ или $[SN]_4^{2-}$ -синтонов в зависимости от условий протекания реакции получены 3-(2-гидразинотиазолил-4)кумарины и 3-(2-амино, 1, 3, 4-тиадиазинил-5)кумарины. При использовании 1-фенил- или 4-фенилтио-

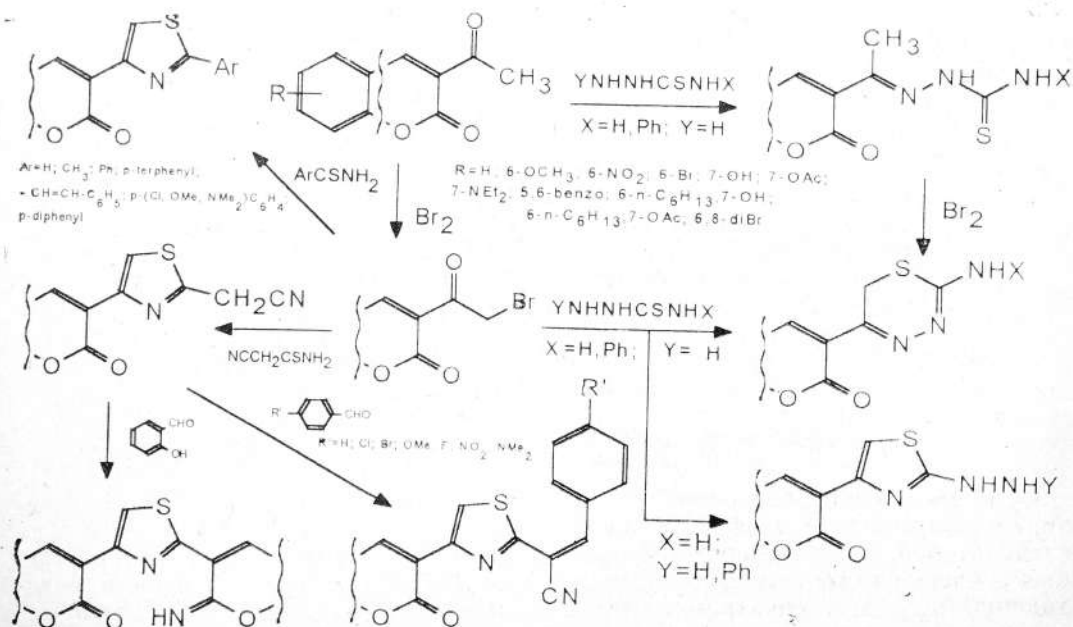


Рис. 1. Схема образования 2,4-замещенных тиазолов.

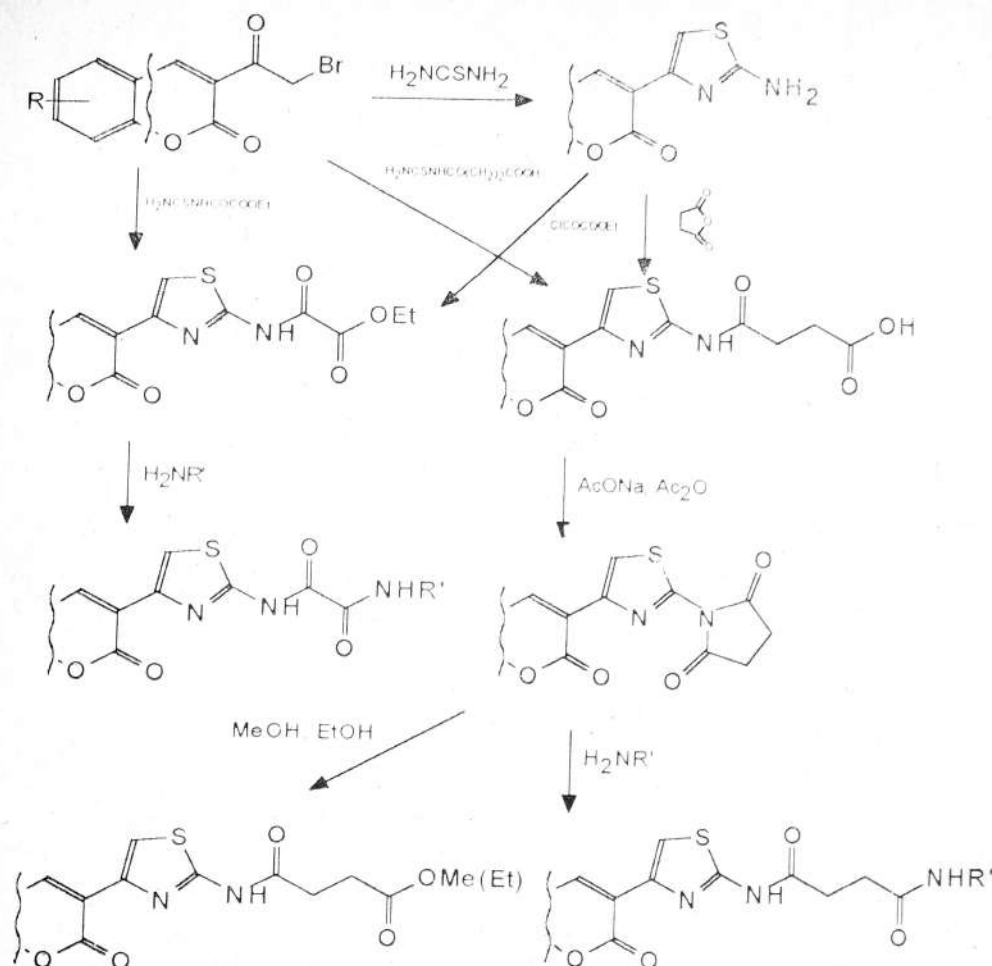


Рис. 2. Схема образования 4-(кумаринил-3)тиазолил-2-оксаминовых и 4-(кумаринил-3)тиазолил-2-сукцинаминовых кислот.

семикарбазидов наблюдалось одно-значное направление протекания реакций с образованием или тиазольного, или тиадизинового фрагментов [14] (рис. 1). При создании в ходе синтеза аминотиазольного цикла образуются производные, которые были успешно использованы для дальнейшей химической модификации путем введения остатков дикарбоновых кислот с образованием 4-(кумаринил-3)тиазолил-2-оксаминовых и 4-(кумаринил-2)тиазолил-2-сукцинаминовых кислот [1] (рис. 2).

Высокий синтетический потенциал 3-(α -бромацетил)кумаринов позволил нам расширить класс двухзвенных ансамблей циклов и получить на их основе 3-гетерилкумарины с ядрами оксазола, хиноксалина, фурана (рис. 3).

Новым классом соединений являются продукты взаимодействия 3-(α -бромацетил)кумаринов с аминопиридинами и аминотиазолом ($[\text{N}_2]_3^{\frac{2}{3}}$ -синтоны) с образованием на первой стадии кватернизированных солей, которые в присутствии органических оснований легко циклизуются в соответствующие 3-(R-1-азоиндолизил-2) и 3-(имидазо [2,1-b] тиазолил-6)кумарины [4] (рис. 3). Интерес к структурам такого рода вызван тем, что имидазо[1,2-a]пиридины обладают противоязвенным действием [10], имидазо[2,1-b]тиазолы проявляют мутагенную [6], противоопухолевую [5] и иммунодепрессивную активности [12].

Исследование биологической активности синтезированных соединений

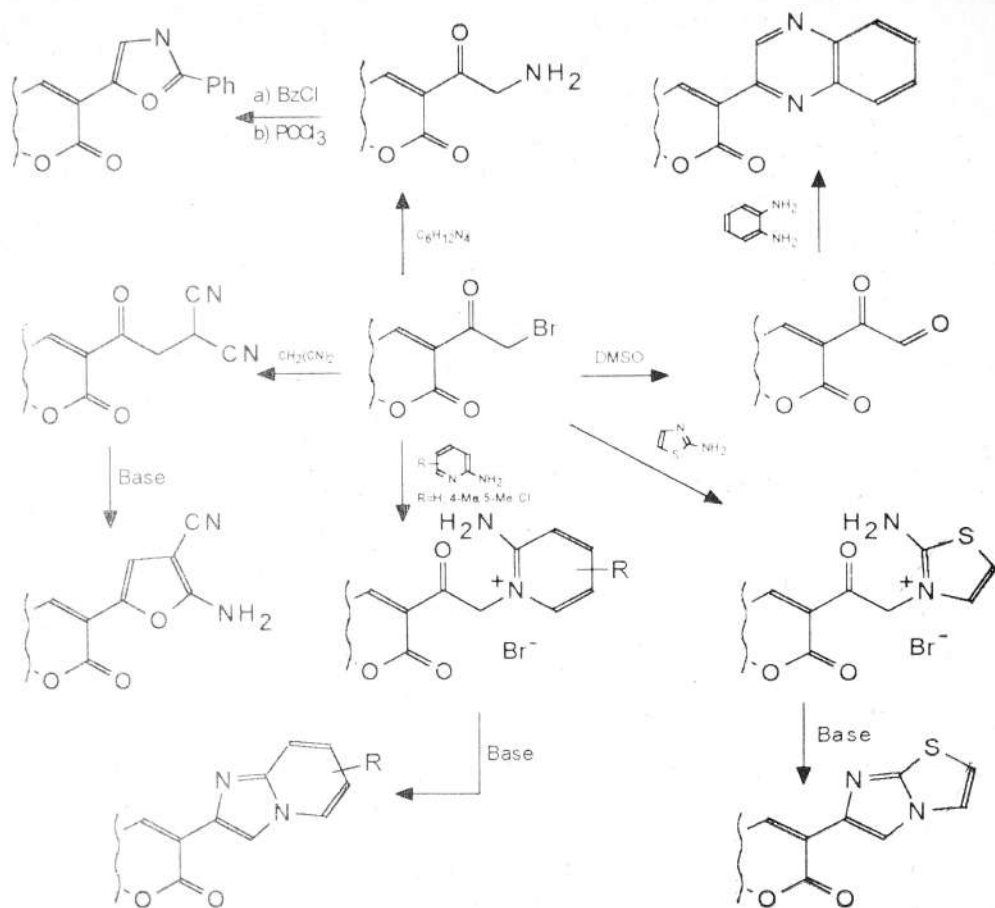


Рис. 3. Схема образования 3-гетарилкумаринов с ядрами оксазола, хиноксалина и фурана.

для серии 3-тиазолилкумаринов на противовоспалительную, анальгетическую, жаропонижающую, диуретическую, цитопротекторную и радиопротекторную активности показали, что около 20% исследованных веществ проявляют виды активности на уровне препаратов сравнения или выше. По силе противовоспалительного и анальгетического действия R-замещенные 3-(2-аминотиазолил-4)кумарины ($R=7\text{-NEt}_2$; 6,8-диBr; 6- NO_2) в эквивалентных дозах не уступают вольтарену и анальгину и при этом менее токсичны. Амиды 4-(кумаринил-3)-тиазолил-2-сукцинаминовой кислоты ($R=\text{H}$, $R'=\text{C}_2\text{H}_5$ и CH_3 ; $R=6,8\text{-диBr}$, $R'=\text{H}$) обладают более высокой мембраностабилизирующей активностью, чем препарат сравнения. Наибольшую диуретическую активность показали 3-ацетилкумарины ($R=7\text{-NEt}_2$; 6-н-

гексил; 7-OH; 6- OCH_3 ; 6-Br; 6- NO_2).

Нами изучена острая токсичность синтезированных соединений. Проанализировав группу наиболее эффективных соединений с точки зрения их соответствия требованиям, которые предъявляются к лекарственным субстанциям (доступность реагентов, максимально короткий путь синтеза, достаточный процент выхода, стойкость при хранении), мы выбрали одно вещество — метиловый эфир 4-(кумаринил-3)-тиазолил-2-сукцинаминовой кислоты. Это соединение проявляет такую же анальгетическую активность, как и анальгин (в дозе, меньшей в 2,5 раза), при меньшей токсичности. Кроме того, для субстанции характерны мембраностабилизирующее действие до 92,5% (преднизолон—48% при 50% гибели клеток контроля) и гепатозащитный эффект

(обеспечивает 100% выживаемость клеток при 100% гибели клеток контроля). На получение этой субстанции разработан лабораторный технологический регламент с применением как химических, так и механохимических методов синтеза [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Журавель И. А., Коваленко С. Н. и др. // Сборник трудов Рязанского мед. ин-та.—Рязань, 1991.—С. 75—83.
2. Журавель И. А., Коваленко С. Н. и др. // Фармац. журнал.—1991.—№ 4.—С. 72—76.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т. 2—10-е изд. стер.—М., 1986.
4. Ягодинец П. И., Скрипская О. В., Федорев Н. Н., Чернюк И. Н. // Деп. УкрНИИИТИ 22.08.90, № 1391-Укр90.
5. Andreani A., Rambalbi M., Andreani F., Bossa R. // Eur. J. Med. Chem.—1988.—Vol. 23.—P. 385.
6. Andreani A., Rambalbi M., Locatelli A., Isetta A. M. // Eur. J. Med. Chem.—1991.—Vol. 26.—P. 335.
7. Chuev V. P., Lyaghina L. A., Kovalenko S. N. // Siberian J. Chem.—1991.—Vol. 5.—P. 158—159.
8. Ebeid M. Y., Amin K. M., Hussein M. M. // Egypt. J. Pharm.—Sci.—1987.—Vol. 28.—P. 183—191.
9. El-Morsy S. S., Fadla A. A., El-Hossini M. S. // J. Ind. Chem. Soc.—1988.—Vol. 65.—P. 699—701.
10. Kraminski J. J. // J. Med. Chem.—1989.—Vol. 32.—P. 1686.
11. Koelsch C. F. // J. Am. Chem. Soc.—1950.—Vol. 72.—P. 2993—2995.
12. Mase T., Hidek A., Kemichi T. // J. Med. Chem.—1986.—Vol. 29.—P. 386.

УДК 615.213:547.241:832.012.1

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БИС(ДИФЕНИЛФОСФИНИЛАЦЕТИЛ)ГИДРАЗИНА И ЕГО КОМПЛЕКСА С ЖЕЛЕЗОМ (III)

Р. И. Тарасова, В. В. Москва, О. В. Воскресенская,
А. В. Литвиненко, И. И. Семина, А. З. Байчурина, Г. Ф. Ржевская

Кафедра органической химии (зав.—проф. В. В. Москва)

Казанского технологического университета,

кафедра фармацевтической химии (зав.—доц. А. В. Литвиненко),

кафедра фармакологии (зав.—проф. Р. С. Гараев) Казанского медицинского университета

В ряду гидразидов фосфорилированных карбоновых кислот ранее найден дифенилфосфинилацетилгидразин (соединение I), обладающий выраженным психотропным действием [2]. В продолжении этих исследований нами получен бис(дифенилфосфинилацетил)гидразин (дигидразид II) и на его основе синтезирован комплекс с железом (III) хлоридом (комплекс III). Дигидразид II и комплекс III в качестве примесей могут входить в незначительных количествах в состав препарата фосфабензида, действующим

13. Rao V. R., Rao T. V. P. // Ind. J. Chem.—1986.—Vol. 25B.—P. 413—415.

14. Vserabhadraiah U., Rao V. R. // J. Ind. Chem. Soc.—1990.—Vol. 67, № 1.—P. 81—82.

Поступила 16.12.94.

USE OF SYNTHETIC EQUIVALENTS OF DIPOLAR $[C_2]_2^{2+}$ -SYNTHONS FOR SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE HETEROCYCLIC ASSEMBLIES WITH COUMARIN LINKS

S. N. Kovalenko, V. P. Chernykh,
Ya. V. Belokon, I. V. Orlenko, I. A. Zhuravel,
V. M. Nikitchenko, A. V. Silin

Summary

Within the synthon approach the analysis of synthetical potential of the dipolar $[C_2]_2^{2+}$ -synthons is performed. The possible reaction pathways of cyclization of the dipolar electrophilic $[C_2]_2^{2+}$ -synthons with the dipolar nucleophilic $[SN]_3^{2-}$, $[SN]_4^{2-}$, $[CN]_3^{2-}$, $[N_2]_3^{2-}$ -synthons are determined. As synthetic equivalents of $[C_2]_2^{2+}$ -synthons, 3-(α -bromoacetyl) coumarins are chosen. On the basis of the new and improved methods of synthesis two- and three-link biologically active assemblies of cycles with terminal coumarin links containing triazole, indolizine, azindolizine, 1, 3, 4-thiadiazine, furane, quinoxaline and oxazole rings are synthesized. The biological activity of 3-thiazolylcoumarins is investigated. It is stated that all of the compounds under investigation are low toxic and some of them manifest the pronounced diuretic, antiinflammatory and membrane-stabilizing activities.

щим началом которого является соединение I [3, 7]. Структура полученных соединений исследована с использованием ИК- и УФ-спектроскопии, разработан метод титриметрического количественного определения железа в комплексе III, изучены их токсичность, антидепрессивная, транквилизирующая активность и антиалкогольное действие.

Дигидразид II образуется при взаимодействии соединения I с этиловым эфиром дифенилфосфинилуксусной кислоты при 120—140°C по следующей