

(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. Hraminski 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

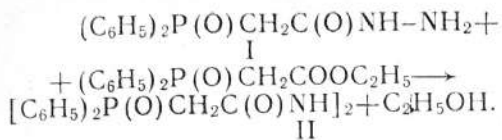
S. N. Kovalenko, V. P. Chernykh,
Ya. V. Belokon, I. V. Orlenko, I. A. Zhuravel,
V. M. Nikitchenko, A. V. Silin

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, anti-inflammatory and membrane-stabilizing activities.

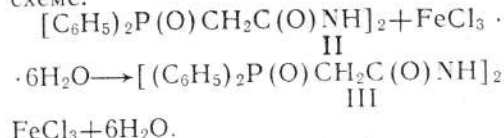
щим началом которого является соединение I [3, 7]. Структура полученных соединений исследована с использованием ИК- и УФ-спектроскопии, разработан метод титриметрического количественного определения железа в комплексе III, изучены их токсичность, антидепрессивная, транквилизирующая активность и антиалкогольное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

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



Дигидразид II — белый кристаллический порошок, не растворяется в воде и мало растворим в этаноле. В ИК-спектре дигидразида II содержатся характеристические полосы при 1185 см^{-1} ($\text{P}=\text{O}$), 1650 см^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 3150—3190 см^{-1} (NH). УФ-спектр спиртового раствора дигидразида II характеризуется четырьмя четко выраженными максимумами при 223 нм ($\epsilon=40280$), 260 нм ($\epsilon=4190$), 265 нм ($\epsilon=4390$), 272 нм ($\epsilon=3480$) и подтверждает наличие в структуре дифенилфосфиноксидной группы [5].

Комплекс III получали путем обработки дигидразида II железа (III) хлоридом в этаноле при комнатной температуре по ниже приводимой схеме:



Мольное соотношение компонентов комплекса III равно 1:1.

Комплекс III — темно-фиолетовый кристаллический порошок, не растворяется в воде и эфире, растворяется в этиловом и метиловом спиртах, ацетоне с образованием окрашенных растворов; при действии минеральных кислот и щелочей комплекс разрушается. В ИК-спектре комплекса III, в отличие от ИК-спектра дигидразида II, полоса поглощений фосфорильной группы несколько смещается в область низких частот ($\nu\text{P}=\text{O}$ при 1160 см^{-1}), а полоса поглощения карбонильной группы остается практически неизменной ($\nu\text{C}=\text{O}$ при 1655 см^{-1}). Однако все три характеристические полосы, включая полосу гидразидной группы (νNH 3150—3450 см^{-1}), значительно расширены, что указывает на участие указанных групп в комплексообразовании.

УФ-спектр продукта реакции дигидразида II с железом (III), в отличие от дигидразида, имеет интенсивную полосу поглощения в видимой области спектра с максимумом около 543—546 нм ($\epsilon=2400$).

Экспериментальная химическая часть
ИК-спектры исследуемых веществ

сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, а УФ-спектры — на спектрофотометре марки «Specord». Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствовали вычисленным значениям.

Бис(дифенилфосфинилацетил)гидразин (дигидразид II). В колбу, снабженную термометром и нисходящим холодильником, вносят 5,5 г (0,02 моль) соединения I и 5,8 г (0,02 моль) этилового эфира дифенилфосфинилуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают при 120—140°C в течение одного часа с одновременной отгонкой этанола. В конце реакции содержимое колбы затвердевает. Реакционную смесь охлаждают, прибавляют 10 мл этанола, осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получено 7,20 г дигидразида II. Выход — 70%. Температура плавления—238°C. Найдено (%): ($\text{N}=5,65$, $\text{P}=12,17$ в $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}_2$). Вычислено (%): $\text{N}=5,41$, $\text{P}=12,61$.

Комплекс бис(дифенилфосфинилацетил)гидразина с железа (III) хлоридом (комплекс III). К 5,2 г суспензии (0,01 моль) дигидразида II в 100 мл этанола прибавляют 2,7 г (0,01 моль) железа (III) хлорида гексагидрата в 50 мл этанола, что дает интенсивное фиолетовое окрашивание. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение суток. Непрореагировавший дигидразид отфильтровывают, промывают спиртом. Из маточного раствора удаляют этанол отгонкой в вакууме. Выделенный продукт промывают холодной водой и сушат. Получено 3,7 г комплекса III. Выход — 54%. Комплекс не плавится и частично разлагается при нагревании до 320°C. Найдено (%): $\text{C}=49,61$, $\text{H}=4,00$, $\text{Cl}=15,40$, $\text{N}=4,20$, $\text{P}=9,05$, $\text{Fe}=8,38$ в $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{FeN}_2\text{O}_4\text{P}_2$. Вычислено (%): $\text{C}=49,55$, $\text{H}=3,83$, $\text{Cl}=15,69$, $\text{N}=4,12$, $\text{P}=9,13$, $\text{Fe}=8,25$.

Определение содержания железа в комплексе III. Около 0,1 г комплекса III (точная навеска) вносят в колбу с притертой пробкой вместимостью 200—250 мл, прибавляют 20 мл этанола, 20 мл кислоты хлористоводородной разведенной и смесь кипятят на электроплитке в течение 6—7 минут. Раствор охлаждают, прибавляют 1 г калия йодида, взбалтывают и оставляют в темном месте на 30 минут. Вы-

**Фармакологические эффекты бис(дифенилфосфенил)ацетилгидразина (дигидразид II)
и его комплекса с железом (III) хлоридом (комплекс III)**

Введено 500 мг/кг	Тест «конфликтной ситуации»		Тест «поведенческого отчаяния»		Этаноловый наркоз	
	число наказуемых подходов к поилке	P	время «замирания»	P	продолжительность «бокового положения», мин	P
Вода	2,6±0,8	—	208±6,2	—	145,0±17,7	—
Соединение II	5,6±0,3	<0,05	135,8±23,8	<0,05	112,4±23,7	<0,05
Вода	2,6±0,3	—	196,7±17,2	—	126,0±21,0	—
Соединение II	3,3±0,7	>0,05	186,4±19,3	>0,05	380,6±32,0	<0,05

делившийся йод титруют 0,02 М раствором натрия тиосульфата (индикатор — крахмал).

1 мл 0,02 М раствора натрия тиосульфата соответствует 0,001117 г железа, которого в комплексе III найдено 8,2%—8,4%.

Экспериментальная биологическая часть

Острую токсичность определяли на белых мышах при внутрибрюшинном введении свежеприготовленной взвеси дигидразида II или комплекса III в слизи крахмала. Для скрининговой оценки фармакологической активности соединений II и III использовали метод «поведенческого отчаяния» [6] и метод «конфликтной ситуации» с водной депривацией у мышей [1]. При изучении транквилизирующей активности по тесту «конфликтной ситуации» животные (крысы-самцы массой от 220 до 300 г) подвергались трехдневной водной депривации в тест-камере, снабженной поилкой и электропроводящим полом. Через 60 минут после интрагастрального введения соединений II и III крыс помещали в тест-камеру и оценивали число подходов к поилке в течение 5 минут наблюдения.

В тесте «поведенческого отчаяния» опыты проводились на мышах тетрагибридах линии CBWA массой тела от 20 до 30 г. Животных помещали в стеклянный цилиндрический сосуд высотой 15 см и уровнем воды (температура — 21°C) до 6 см. Исследуемые соединения вводили интрагастрально в дозе 500 мг/кг за 60 минут до тестирования. Учитывали общую длительность (сек) неподвижности животных в течение 6 минут.

Для изучения потенциального антиалкогольного действия определяли продолжительность «бокового положения», вызываемого наркотической дозой этанола (4,5 г/кг внутрибрюшинно).

Показателем активности соединений служило изменение продолжительности «бокового положения» подопытных крыс по сравнению с контрольными. Цифровые результаты обработаны методом «непрямых разностей» [4].

Из-за плохой растворимости в воде и малой токсичности соединений II и III установить средние смертельные дозы не удалось. Максимально высокой дозой, которую удалось ввести, оказалась доза, равная 5000 мг/кг. Биологическую активность соединений II и III изучали в дозах, равных 500 мг/кг, составляющих 1/10 от максимально высоких (см. табл.). В картине общего действия изученных соединений отмечалось небольшое угнетение.

Эксперименты по изучению фармакологической активности дигидразида II показали, что он обладает транквилизирующей активностью, увеличивая число подходов к поилке более чем в 2 раза. В тесте «поведенческого отчаяния» время «замирания» уменьшилось в 1,5 раза, что указывало на наличие у дигидразида антидепрессивной активности. Дигидразид II не изменял длительности этанолового наркоза крыс. В отличие от дигидразида II комплекс III не обладал транквилизирующей активностью, однако более чем в 3 раза потенцировал длительность этанолового наркоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Викняев Ю. И., Книгуль Т. А. // Журн. невропатол. и психиатр.— 1966— № 1.— С. 123—129.
2. Заиконникова И. В., Вальдман А. В., Козловская М. М., Ржевская Г. Ф. // Фармакол. и токсикол.— 1980.— № 4.— С. 334—338.
3. Литвиненко А. В., Тарасова Р. И., Пинягин К. В. Решение актуальных задач фармации на современном этапе.— М., 1994.

4. Монцевичуте-Эринене С. В.//Пат. физиол.—1994.—№ 4.—С. 71—78.

5. Пинягин К. В., Литвиненко А. В., Тарасова Р. И.//Фармация.—1992.—№ 1.—С. 31—33.

6. Русаков Д. Б., Вальдман А. В.//Фармакол. и токсикол.—1983.—№ 5.—С. 107—111.

7. Тарасова Р. И., Воскресенская О. В. и др. Синтез, фармакология и клинические аспекты новых психотропных и сердечно-сосудистых веществ.— Волгоград, 1989.

Поступила 27.01.95.

SYNTHESIS, PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF BIS (DIPHENYLPHOSPHINYLA-CETYL)HYDRAZINE AND ITS COMPLEX WITH IRON (III)

R. I. Tavasova, V. V. Moskva,

O. V. Voskresenskaya, A. V. Litvinenko,

I. I. Semina, A. Z. Baichurina,
G. F. Rzhetskaya

Summary

The synthesis of bis(diphenylphosphinylacetyl)hydrazine and its complex with iron (III) chloride is performed, their ultraviolet and infrared spectrums are investigated, the method of titrimetric determination of iron in the complex is developed. The initial ligand offers tranquilizing, antidepressive activity and does not affect the length of ethanol anesthesia of rats, and its complex with iron (III) chloride potentiates the length of ethanol anesthesia more than 3 times, however, does not manifest tranquilizing and antidepressive activity. Both of the products are low toxic compounds.

УДК 614.27

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Т. И. Нужнова, Н. И. Казначеева, Н. Н. Козлова

Кафедра организации и экономики фармации (зав.— доц. Т. И. Нужнова)
Казанского медицинского университета, Республиканский центр
фармацевтической информации (директор — Е. А. Перешитова), г. Казань

В настоящее время почти во всех развитых странах наблюдается значительный рост фармацевтического рынка. Существует более 10 тысяч фармацевтических компаний, занятых производством лекарственных препаратов.

По мнению экспертов ВОЗ, практически во всех странах мира увеличилось потребление лекарственных средств. Так, в Северной Америке и Японии оно возросло более чем в 3 раза, в Западной Европе — в 2 раза, в Восточной Европе и Латинской Америке — в 1,5 раза. Несмотря на активную пропаганду против самолечения и его последствий, согласно прогнозам развития фармацевтической практики США, в XXI веке ожидается увеличение доли безрецептурного потребления лекарственных препаратов. Все эти тенденции характерны и для формирующего отечественного фармацевтического рынка, росту которого во многом способствует и то, что изменяется централизованная система лекарственного обеспечения и фармацевтические компании получили возможность самостоятельного выхода на фармацевтический рынок. Сокращается привычный арсенал лекарственных средств, и на отечественном рынке появляется большое количество новых зарубежных препаратов.

Однако, по данным сборного переч-

ня международных непатентованных наименований фармацевтических веществ, на рынке существуют десятки тысяч лекарственных средств, многие из которых идентичны или весьма схожи по терапевтическому эффекту, но продаются под различными наименованиями. Нередко отмечаются факты продаж фармацевтическими компаниями опасных для здоровья людей медикаментов, многие из которых после их запрета в одной стране реализуются в другой. Создается ситуация, при которой терапевтический выбор определяется, скорее, «напористостью» рекламы, а не объективными данными. Все это повышает значимость службы фармацевтической информации и требует от нее высокого профессионализма и обязательного соблюдения национального законодательства.

В ряде зарубежных стран распространением информации о лекарственных средствах занимаются в основном фирмы-производители, при этом в цену препарата сразу же включают затраты на научно-информационную работу, которые составляют примерно 11—15% от оптовой цены.

В нашей стране сбор и распространение информации о лекарственных средствах традиционно возложены на аптечную службу. Эта работа проводится в трех направлениях: информация для медицинских работников, для