

Preparation and properties of alyl-substituted thietanyluracil.

Munasipova D.A., Meshcheryakova S.A., Nikolaeva K.V., Katayev V.A.

Novel N³-alkyl derivatives of thietanyluracil was synthesized of alkylation of 6-methyl-1-(thietanyl)-3uracil with different acyclic haloalkyls. The structure of the compounds was identified by IR, ¹H NMR specters.

Keywords: N-alkylation, uracil, thietane, haloalkyls.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ СОЛЕЙ «ТРИАЗАВИРИНА» ДЛЯ СОЗДАНИЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА

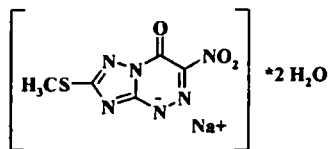
*Новикова Н.А.¹, Артемьев Г.А.², Уломский Е.Н.³, Петров А.Ю.¹

¹ ГОУ ВПО УГМА, ³ УрГУ им. Б.Н. Ельцина,

*azvirin_natalia@mail.ru

Введение

«Триазавирин» (1) – новый синтетический противовирусный препарат широкого спектра действия, лекарственная субстанция которого по химической структуре представляет собой гетероциклическое соединение – натрия 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4H)-она дигидрат [1].



(1)

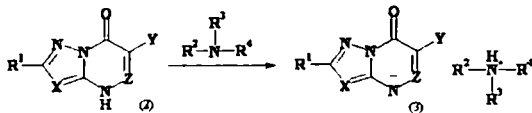
Соединение представляет собой желтое кристаллическое высокоплавкое (более 300°C) гигроскопичное вещество, растворимое в воде, метаноле, ацетоне, ДМФА, ДМСО, малорастворимое в этаноле, нерастворимое в бензоле, хлороформе и большинстве апротонных растворителей [1].

Первоначально «Триазавирин» будет выпускаться по 250 мг в упаковках по 20 капсул. Однако, учитывая достоинства инъекционных растворов как лекарственной формы, в перспективе становится актуальной проблема создания раствора препарата для парентерального применения.

Технологический прием получения растворов на основе нерастворимых или малорастворимых лекарственных веществ путем перевода их в соли в процессе приготовления известен и применяющийся в фармацевтической практике. Известные способы получения солей аминокислот с последующей перекристаллизацией в спирте этиловом или других органических растворителях [2, 3].

Азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины являются кислотами средней силы и потому способны образовывать стабильные соли с разнообразными основаниями. В связи с этим было предположено, что при взаимодействии с аминокислотами «Триазавирин» в кислотной его форме образует более растворимые комплексы, нежели дигидрат его натриевой соли, в которой лекарственное вещество находится в стабильном состоянии, что способствовало бы решению проблемы создания инъекционной формы препарата.

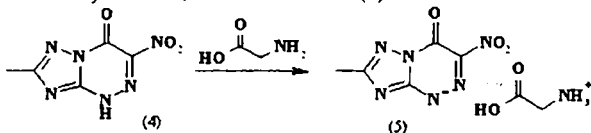
Ранее для производных азоло[5,1-с]-1,2,4-триазинов (2) уже были получены разнообразные аммониевые соли (3) с первичными, вторичными и третичными аминами:



Кроме того, 1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-оны легко образуют соли с пиридином, его производными, хинолином, а также холином и тетрабутиламмонием.

Также были получены соли на основе полимеров, прежде всего поливинилпиридина. Применение биогенного полимера – хитозана – в реакции с азолотриазинами позволяет получить полимерные соли [4].

Также были получены соли и с представителями группы аминокислот. В частности при взаимодействии 2-метил-6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-(4Н)-она (4) с глицином была получена глицинаммониевая соль (5):



Таким образом, исходя из результатов уже проведенных исследований представилось целесообразным провести дальнейшие, уже более направленные в сторону создания новой лекарственной формы исследования солей «Триазавирина» с аминокислотами.

Целью данного исследования является изучение растворимости «Триазавиринна» в виде аминокислотных солей и разработка его лекарственной формы для парентерального применения.

Материалы и методы

Для исследования были взяты субстанция «Триазавиринна», синтезированная в ИОС УрО РАН и субстанции пяти различных аминокислот: глицина, аминокaproновой кислоты, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и лизина гидрохлорида. Полученные соединения были проанализированы методом ^1H ЯМР на спектрометре «Bruker BioSpin» при рабочей частоте 500 МГц, растворитель – DMSO- d_6 , стандарт – TMC. Проведен элементный анализ данных солей с использованием автоматических CHN-анализаторов фирмы «Perkin Elmer». Методика определения температуры плавления по ГФ XI, вып. 1 (с. 16) на приборе ПТП с диапазоном измерений в пределах от 20 до 360°C. Методика определения растворимости по ГФ XI, вып. 1 (с. 175).

Результаты и обсуждение

В нормальных условиях «Триазавирин» стабилен в виде дигидрата натриевой соли. Для получения комплексных солей с аминокислотами необходимо перевести соединение в кислотную форму. Это осуществляли осаждением в среде 30% серной кислоты.

Для получения конъюгатов с аминокислотами готовили спиртовые растворы «Триазавиринна» в форме NH-кислоты в 95% этиловом спирте и добавляли к ним водные растворы аминокислот, исходя из предположения, что взаимодействие идет в эквимольном соотношении (1:1).

Исключение составила реакция с лизина гидрохлоридом: целесообразным оказалось взаимодействие со стабильной натриевой солью «Триазавиринна», которую растворяли в воде, а после взаимодействия с раствором аминокислоты упаривали, не допуская начала кристаллизации натрия хлорида, выделившегося в процессе реакции. Полученные соли перекристаллизовывали из этилового спирта.

Соединения представляют собой желтые либо бледно-желтые кристаллические соединения, растворимые в воде, ДМСО, нерастворимые в этаноле. Структура создаваемых соединений доказана ^1H ЯМР-спектроскопией и данными элементного анализа.

Спектр ^1H ЯМР глицинаммониевой соли содержит характерные сигналы протонов интенсивностью 3H в области 2,6-2,65 м. д., характерные для тиометильной группировки «Триазавирина», а также сигналы протонов интенсивностью 2H в области 3,7 м. д. CH_2 -группировки глицина.

Спектр ^1H ЯМР соли «Триазавирин» с аминокaproновой кислотой также содержит характерные сигналы протонов интенсивностью 3H в области 2,6-2,65 м. д., что подтверждает наличие тиометильной группировки «Триазавирин», а также сигналы протонов интенсивностью 2H в области 1,3 м. д. метильной группировки аминокaproновой кислоты у атома C(2), 4H в области 1,5 $(\text{CH}_2)_2$ -группы атомов C(3-4), сигналы протонов интенсивностью 2H в области 2,2 и 2,8 м. д. метильной группировки у атома C(5) и C(6) соответственно.

В спектре ^1H ЯМР лизинаммониевой соли опять же присутствуют характерные сигналы протонов интенсивностью 3H в области 2,6-2,65 м. д., говорящие о присутствии в соединении тиометильной группировки «Триазавирин», а также сигналы протонов интенсивностью 1H в области 2,75 м. д. CH -группировки лизина у атома C(2), 2H в области 3,2-3,25 м. д. метильной группы атома C(3) и сигнал интенсивностью 4H в области спектра 3,4 м. д., что предположительно показывает наличие $(\text{CH}_2)_2$ -группы атомов C(4-5).

Данные элементного анализа и ^1H ЯМР указали лишь на наличие в анализируемом веществе самих аминокислот и не подтвердили наличия соли «Триазавирин» в случае с аспарагиновой и глутаминовой кислотами, что может быть следствием высокой кислотности данных соединений, в молекуле которых присутствуют сразу две COOH -группы.

В ходе изучения предела растворимости получившихся солей получены растворы следующих концентраций: Глицинаммониевая соль 8%, Аминокaproновая соль 0,6%, Лизинаммониевая соль 3%.

Таблица 1.

Температуры плавления и результаты элементного анализа.

Аминокислотная соль	Температура плавления, °С	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %
1	2	3	4	5
Глицинаммониевая соль	193 (с разложением)	C - 28,34	$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$	C - 27,72
		H - 3,63		H - 2,97
		N - 29,04		N - 32,34
Аминокaproновая соль	145	C - 36,33	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$	C - 36,75
		H - 4,64		H - 4,73
		N - 27,54		N - 27,29
Лизинаммониевая соль	155	C - 34,35	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$	C - 32,07
		H - 4,64		H - 3,74
		N - 29,78		N - 29,93

Выводы

Растворимость дигидрата натриевой соли «Триазавирин» в нормальных условиях составляет 40 г/д, т. с. 4%, что позволяет сделать вывод о целесообразности применения для производства инъекционного раствора препарата не его стабильную натриевую форму, а глицинаммониевую соль, растворимость которой превышает растворимость самой субстанции «Триазавирин» в 2 раза, что позволит создать более высококонцентрированную, а следовательно и более эффективную лекарственную форму препарата.

Однако, несмотря на всю кажущуюся перспективность применения «Триазавирина» в виде аммонийной соли, встает вопрос о том, будет ли эта самая соль обладать таким же терапевтическим эффектом, что и привычный нам сам «Триазавирин»? Гарантии этого, к сожалению, не существует. Также нет уверенности и в стабильности такого раствора. Но все же исследования в данной области несомненно будут продолжаться.

Список литературы

1. Патент на изобретение № 2294936 Натриевая соль 2-метилгlio-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, дигидрат, обладающий противовирусной активностью. - 5 с.
2. Пат. 72352 ГДР, МПК А61К. Verfahren zur Herstellung von Kali und Magniam Asparaginat / Lehmann S., Liebsher R., Ehrhard R. (DDR). - № 30h/134835; заявл. 18.09.1968; опубл. 12.04.1970. - 4 с.
3. Получение и стандартизация магния аспарагината в субстанции и лекарственной форме / Компанцева Е.В., Мичник Л.А., Шевченко А.М., Григорян И.В. // XI Росс. нац. конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. 19-23 апреля. - Москва, 2004. - 877 с.
4. Е.Н. Уломский Азаиндолины. Синтез, химические свойства, биологическая активность / Дисс. док. хим. наук, Екатеринбург, 2003. - 96 с.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЕАГЕНТА-ОКСИДЛЕТЕЛЯ ФЕРНЕЛА, ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ И ОЧИСТКИ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ

Орехова А.И., Халемский А.М., Вовнова Т.М.*

ГБОУ ВПО УГМА

В технологии водоподготовки, обезвреживания и очистки сточных вод в основном применяют соединения марганца (пиролюзит - MnO_2 ; перманганат калия - $KMnO_4$), хлора (Cl_2 , гипохлориты кальция или натрия - $Ca(ClO)_2$ или $NaClO$), кислорода (озон - O_3 ; пероксид натрия - Na_2O_2) и другие. Основные недостатки при использовании указанных соединений связаны с вторичным загрязнением водных растворов соединениями марганца, хлоридами и пероксидами; последние оказывают отрицательное воздействие на окружающую среду.

Авторами [1] впервые синтезирован реагент «фернел», обладающий высокой окислительной активностью; последняя обусловлена имеющимися в составе фернела ферратов натрия или калия, которые по окислительной способности более сильные, чем перманганаты. Продуктом восстановления ферратов щелочных металлов является высокодисперсный осадок оксида железа (III) $Fe_2O_3 \cdot nH_2O$, обладающий высоко сорбционной способностью и способствующий качественной очистке водных растворов.

Реагент-окислитель фернел может быть использован для обеззараживания, обезвреживания и очистки природных и сточных вод от соединений фосфора, мышьяка, сурьмы, цианид-ионов, фенолов, радионуклидов, непредельных углеводородов и других соединений, обладающих восстановительными свойствами.

Сырьем для производства реагента фернел являются отходы металлургических и металлообрабатывающих производств. В качестве соединений щелочных металлов используют сульфаты и гидроксиды натрия или калия или промышленные отходы, их содержащие. Технология получения фернела включает две стадии. На первой стадии получают полупродукт, который содержит оксид железа (III) и ферриты. Получение полупродукта осуществляют при 850-1100°C. На второй стадии осуществляется синтез ферратов (VI) и (IV) из полупродукта в расплавах гидроксидов натрия или калия подводящим газообразным кислородом. Примерный химический состав реагента фернел приведен в таблице 1.