

Таким образом, обоснованность методики количественного определения кремния в препарате «Силативит» методом гравиметрического анализа подтверждена результатами определения таких валидационных характеристик как специфичность, правильность и воспроизводимость.

Список литературы.

1. Патент РФ № 2255939, 2005.
2. Государственная фармакопея СССР XI, вып.1. М.: Медицина, 1987.
3. Арзамасцев А. П., Садчикова Н. П., Харитонов Ю. Я. Валидация аналитических методов. Фармация, 2006 (4: 8-12).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ МОДИФИЦИРОВАННОГО F-СОДЕРЖАЩЕГО ПИПЕРАЗИНА С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЕГО БИОАКТИВНОСТИ

Н.Н.Ванчугова¹, М.В. Нилова², М.Н.Щербинина², В.Ю.Коротаев¹

¹УргМА ГОУ ВПО кафедра биохимии *т.: 371-10-16

²УргМА ГОУ ВПО кафедра биохимии студентки 3 курса фармацевтического факультета; e-mail: mellis@k66.ru, kastl@olympus.ru

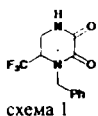
³УргУ имени А.М.Горького кафедра органической химии.

Создание новых синтетических лекарственных препаратов с заданными физико-химическими свойствами, широким спектром действия, высокой биологической активностью, низкой токсичностью и с хорошей адресной доставкой к тканям мишеням в настоящее время приобретает все большую актуальность. Это связано с возрастающими потребностями общества в создании доступных, надежных и эффективных отечественных лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний человека.

Уральская школа химиков-органиков на протяжении многих лет занимается синтезом новых и модификацией уже существующих лекарственных препаратов. Особый интерес представляет разработка оригинальных методик получения антибиотиков фторхинолонового ряда и F-содержащих лекарственных препаратов. Введение атома фтора вместо водорода, сходного с ним по размерам, но резко отличающегося по электронному строению, в 6^{ая} положение молекулы хинолина привело к перераспределению электронной плотности и изменило спектр антибактериального действия, улучшив клинико-фармакологические показатели новых препаратов [1,2]. Четыре поколения фторхинолонов широко используются в клинической практике. Их антибактериальное, биологическое действие и фармакокинетика хорошо изучены

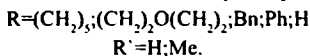
в опытах *in vivo* и *in vitro* [1,3-6]. Антибактериальное действие фторхинолонов основано на селективном ингибировании ДНК-гиразы – фермента, раскручивающего кольцевую вторичную спираль ДНК у патогенных микроорганизмов и ответственного за репликацию ДНК [1,2].

Цель. Синтез нового отечественного F-содержащего соединения обладающего бактерицидным и бактериостатическим действием на основе гетероцикла пиперазина, а именно 1-бензил-6-трифторметил-2,3-дикетопиперазина (схема 1).



Материалы, методы, результаты исследования. Синтез 1-бензил-6-трифторметил-2,3-дикетопиперазина был проведен на базе кафедры органической химии УрГУ на экспериментальной установке. Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F записаны на спектрометре «Bruker DRX-400» (400.13МГц) и «Tesla BS-587A» (75МГц) в институте органического синтеза РАНН.

Исходные реагенты: 2-диазо-3-нитро-1,1,1-трифторпропан и 1-нитро-3,3,3-трифторпропен были синтезированы по общепринятой методике. В качестве реагентов были использованы первичные и вторичные амины с различными заместителями при атоме азота, отличающиеся основностью и нуклеофильностью:



На схемах 2-5 представлен синтез F-содержащего гетероцикла пиперазина. На первой стадии синтеза были синтезированы β-нитроамины с выходом 65-90%. Реакция с циклическими аминами и бензиламином протекает при t° 20°C, а с менее основными ароматическими аминами - при 60°C. На второй стадии восстанавливали



нитрогруппы с помощью LiAlH₄ в среде ТГФ. Смесь кипятили, непрерывно перемешивая в течение четырех часов (выход продукта составил 63-83%) (схема 2).

Далее мы изучили нуклеофильные и электрофильные свойства вновь синтезированных 1-трифторметил-1,2-диаминов. 1-трифторметил-1,2-диамины карбоксиэтилировали в хлороформе, в качестве реагента использовали акриловую кислоту. В зависимости от соотношения реагентов мы получили моно - и дизамещенные

3-аминопропионовые и 3-имидопропионовые кислоты (выход - 29-43% соответственно). Во всех случаях взаимодействие протекало с участием атома азота аминотриметильной группы (схема 3).

При взаимодействии 1-трифторметил-1,2-диаминов с диоксаламом, в связи с сильным электроакцепторным эффектом, в отличие от нефторированных аналогов, образовывались смеси замещенных этиловых эфиров оксаламовой кислоты и диаминов щавелевой кислоты (выход - 51-73%), (схема 4).

Строение полученных продуктов было подтверждено элементарным анализом, спектроскопией ЯМР ^1H и ^{19}F .

На схеме 5 представлена завершающая стадия синтеза 1-бензил-6-трифторметил-2,3-дикетопиперазина из производного оксаламовой кислоты при ее обработке метилатом натрия в метаноле при комнатной температуре в течение 24 часов в присутствии 5% HCl. Полученный продукт экстрагировали дихлорметаном (2:1), высушивали Na_2SO_4 , растворитель удаляли под вакуумом (выход 63%).

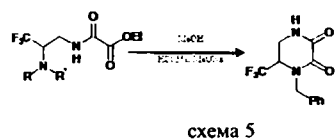


схема 5

Таким образом, в результате проведенного синтеза нами был получен 1-бензил-6-трифторметил-2,3-дикетопиперазин.

Возможно он, как и его аналог, полученный в США в 2008 г. - 3-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-2-он обладает биологической активностью. Это предстоит выяснить в дальнейших медико-биологических исследованиях.

Список Литературы.

1. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике// М.: Лагота, -1998,- с. 351
2. Солдатенков А.Т., Калядин Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ//М.: «Химия»,-2001,-с.139-145
3. Kubin R., Reiter C. Safety update of moxifloxacin: a current review of clinical trials and post-marketing observational studies// Toronto, Canada, - p.477.
4. Leal del Rosal P., Fabian G., Vick-Fragoso R. Efficacy and safety of moxifloxacin vs cephalixin (with or without metronidazole) in the treatment of mild to moderate uncom-

- plicated skin and skin structures infections (uSSSI)*// San Francisco, USA,-1999.- p.716.
5. Lubasch A., Keller I., Borner K., Koeppel P., Lode H. *Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers*// *Antimicrob Agents Chemother.*- 2000.-p.250
6. Roblin P., Hammerschlag M. *In vitro activity of a new 8-methoxyquinolone, BAY 12-8039, against Chlamydia pneumoniae*// *Antimicrob Agents Chemother.*- 1998.-p.230

МИКРОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЛИСТЬЕВ ДВУХ ВИДОВ РОДА *ARCTIUM*

В.В. Величко, М.А. Ханина

Введение. На территории Новосибирской области произрастают два вида растений рода *Arctium*: *A. tomentosum* Mill. и *A. lappa* L. Это двулетние травянистые растения, широко распространенные в дикой природе и хорошо вводимые в культуру. Корни лопуха большого внесены в Государственный реестр и применяются в официальной медицине. В народной медицине применяют оба вида в качестве противовоспалительного, кровоочистительного, ранозаживляющего, мочегонного средства, для регуляции обмена веществ, при раковых опухолях различных органов, причем используют как надземную, так и подземную части. Так как *A. tomentosum* и *A. lappa* произрастают рядом и по морфологическим признакам трудноразличимы, актуально изучение микродиагностических признаков.

Материалы и методы. Объектами исследования служили листья *A. tomentosum* и *A. lappa*. Фотографии выполнялись с помощью микроскопа Acsio Vision.

Результаты и обсуждение. Установлено, что лист *A. tomentosum* амфистоматический. Покровная ткань – эпидерма, покрыта толстым слоем складчатой кутикулы, клетки верхней - почти прямостенная (рис. 1), нижней - извилистостенные (рис. 2). Устьица аномоцитного типа, погруженные, окружены 4-5 клетками эпидермы (рис. 1, 2). На верхней и нижней эпидерме располагается большое количество трихом, состоящих из основания, образованного 2-6 клетками и терминальной клетки - узкой, очень длинной и скрученной, придающей волоску бичевидную форму (рис. 3, 4). Железки в большом количестве располагаются на обеих сторонах листа, выступают над поверхностью эпидермы (рис. 5). Клетки эпидермы в основании железок образуют розетку. Железки крупные, с выраженным кутикулярным колпаком, образованы