

Запорожский государственный  
медицинский университет

# Запорожский Медицинский Журнал



2010 том 12



6

# Содержание



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*М.Л. Головаха, Ф.С. Леонтьева, В.А. Туляков*

БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
С ГОНАРТРОЗОМ ВНУТРИСУСТАВНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ПРЕПАРАТА  
ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ.....

43

*В.О. Дроздов, О.Л. Ляна*

ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ЦИСТЕЇНОВИХ КАТЕПСИНІВ  
У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА МІГРЕНЬ.....

49

*А.В. Клименко, А.С. Никоненко, В.Н. Клименко, А.А. Стешенко*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
МЕЖДУНАРОДНОГО ОПРОСНИКА MOS SF-36 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ПАНКРЕАТИТОМ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

52

*О.М. Разнатовська, Р.М. Шевченко, Ю.С. Солодовник, А.Г. Макарович*

СТРУКТУРА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ СЕРЕД ХВОРИХ  
З РАНІШЕ НЕЕФЕКТИВНО ЛІКОВАНИМ І ХРОНІЧНИМ  
ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ.....

55

*В.В. Сиволап, Л.О. Курілець*

ОСОБЛИВОСТІ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ  
У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ТРЕТЬОЇ ГРУПИ  
БЕЗ СУПУТНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ.....

58

*О.В. Вельчинська, І.В. Ніженковська, В.В. Вільчинська*

ХІМІЯ ІМІДАЗОЛУ.....

62

*М.С. Вишневська, Л.І. Вишневська, К.О. Хохлова*

МАРКЕТИНГ ЛІКАРСЬКОЇ ТЕРАПІЇ В УРОЛОГІЇ.....

65

*О.П. Гудзенко, О.Д. Немятих, К.В. Кулдирикава*

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕМОСТАТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
ДИТЯЧОГО СИРОПУ «ФІТОЕТАВІТ».....

68

*Д.І. Дмитрієвський, О.Д. Немятих, Т.П. Осолодченко*

ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ДИТЯЧОГО ЖЕЛЕ  
З ЕХІНАЦЕЄЮ ПУРПУРОВОЮ.....

71

*М.І. Романенко, О.О. Мартинюк, Д.Г. Іванченко, Б.О. Прийменко*

СИНТЕЗ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
8-АМІНО-3-МЕТИЛ-7- $\beta$ -ФЕНОКСІЕТИЛКСАНТИНІВ.....

74

*Н.І. Філімонова, О.А. Шакур, М.В. Рибалкін*

МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СУМІСНОСТІ ПРОЛІКІВ  
З КОНСЕРВАНТАМИ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ  
ЗА АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ.....

78

*І.В. Шевченко, А.Г. Коцюба*

ВИБІР ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН НА ЕТАПІ СТВОРЕННЯ СУСПЕНЗІЙНОЇ  
ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ПРЕПАРАТУ КАЛЬЦІЮ.....

81

*З.В. Шовкова, В.В. Болотов, С.І. Мерзлікін, Л.Ю. Клименко*

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІЗОЛЮВАННЯ КАПТОПРИЛУ  
З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН ОРГАНІЗМУ.....

84



## ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

*І.В. Бушуєва, В.І. Дарій, І.М. Білай, Т.С. Райкова, Т.П. Зарічна, Н.В. Кандибей*

ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ І БЕЗПЕРЕРВНОГО  
ПРОФЕСІЙНОГО РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КАДРІВ.....

88

*Н.С. Пухальська*

ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ ЯКОСТІ ПІДГОТОВКИ СТУДЕНТІВ, МАЙБУТНІХ  
ПЕДІАТРІВ, НА КАФЕДРІ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ.....

90

*М.В. Сікорська, І.В. Візір, Г.І. Макуріна, Т.М. Пахольчук, А.В. Бачурін*

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНИХ ДИСЦИПЛІН СТУДЕНТАМ  
З АНГЛОМОВНОЮ ФОРМОЮ НАВЧАННЯ.....

93

О.В. Вельчинська, І.В. Ніженковська, В.В. Вільчинська

### ХІМІЯ ІМІДАЗОЛУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**Ключові слова:** імідазол, фторотан, токсичність, біологічна активність, краун-ефіри.

**Ключевые слова:** имидазол, фторотан, токсичность, биологическая активность, краун-эфир.

**Key words:** imidazole, florotan, toxicity, biological activity, crown-ethers.

Описано новий препаративний метод синтезу в умовах каталізу 18-краун-6-комплексом оригінальних гетероциклів на основі імідазолу й фторвмісного синтону – фторотану. Будову і склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопії. Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні імідазолу є малотоксичними: значення ЛД<sub>50</sub> їх знаходяться в інтервалі від 278 до 226 мг/кг. Можна прогнозувати, що нові заміщені імідазоли з фрагментом молекули фторотану є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

Описан новый препаративный метод синтеза в условиях катализа 18-краун-6-комплексом оригинальных гетероциклов на основе имидазола и фторсодержащего синтона – фторотана. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии. Установлено, что синтезированные моно- и бис-производные имидазола относятся к малотоксичным: значения ЛД<sub>50</sub> их находятся в интервале от 278 до 226 мг/кг. Можно прогнозировать, что новые замещенные имидазолы с фрагментом молекулы фторотана являются перспективными для дальнейшего изучения как соединения с потенциальной биологической активностью.

A new convenient method for the preparation with 18-crown-6-complex as catalyst of original heterocycles on the base of imidazole and fluorine containing sinton – florotan was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, IR- and NMR<sup>1</sup>H-spectroscopy. It was revealed that synthesized mono- and bis-derivatives of imidazole relate to a little toxic preparations: their LD<sub>50</sub> is at the interval from 278 to 226 mg/kg. It may be suggested that new substituted imidazoles with fragment of florotanes molecular are perspective for the future investigation as compounds with potential biological activity.

Останнім часом значно зросла кількість досліджень щодо синтезу нових похідних бензімідазолу й імідазолу, вивчення їх біологічної активності. Так, для піридо[1,2-а]-бензімідазолів описано анксиолітичну активність, а нові 2-піперазинілімідазоли виявили властивості антагоністів 5-HT<sub>3</sub> рецепторів [1–3].

При введенні в положення 1 молекули імідазолу замісників ароматичної, аліфатичної будови, галогеналкілів можна отримати сполуки з антибактеріальною, протівірусною або протизапальною дією [4]. Введення галогеновмісних фармакофорів у гетероциклічну молекулу призводить до підвищення розчинності сполук у ліпідах і робить лікарські засоби ефективнішими, у зв'язку з легкістю їх транспорту в організмі [5,6].

Авторами роботи [7] описано метод введення до аліфатичного ланцюга або ароматичного кільця фармакофорної групи -CF<sub>2</sub>CHBrCl при використанні доступного реагенту й лікарського засобу фторотану з метою синтезу біологічно активних сполук з поліфторалкоксигрупами. При цьому, взаємодія фторотану з основою супроводжується елімуванням фтористого водню й генеруванням проміжного продукту 2-бром-1,1-дифтор-2-хлоретилену, що безпосередньо й реагує з молекулами спиртів при каталізі основою.

Цей метод введення фармакофорних груп у хімічну будову молекул досліджено на молекулах поліфторвмісних ацетиленових спиртів, заміщених піримідинів і 5(6)-заміщених урацилів [8–10].

Означений метод дозволяє виявити нову стратегію для синтезу селективно поліфункціональних молекул, хімічна будова яких дозволяє введення в молекулу нових фармакофорних фрагментів.

### МЕТА РОБОТИ

Визначення преформованих пуринів або близьких до них за хімічною будовою гетероциклів, їх синтез і вивчення хімічних, фізико-хімічних і біологічних властивостей. Зокрема, після конструювання потенційно активних структур розробити новий препаративний метод синтезу оригінальних гетероциклів на основі імідазолу й фторзаміщеного загального анестетика фторотану (2-бром-1,1,1-трифтор-2-хлоретану), дослідити їх токсичність як найближчих за хімічною будовою до пуринів сполук.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

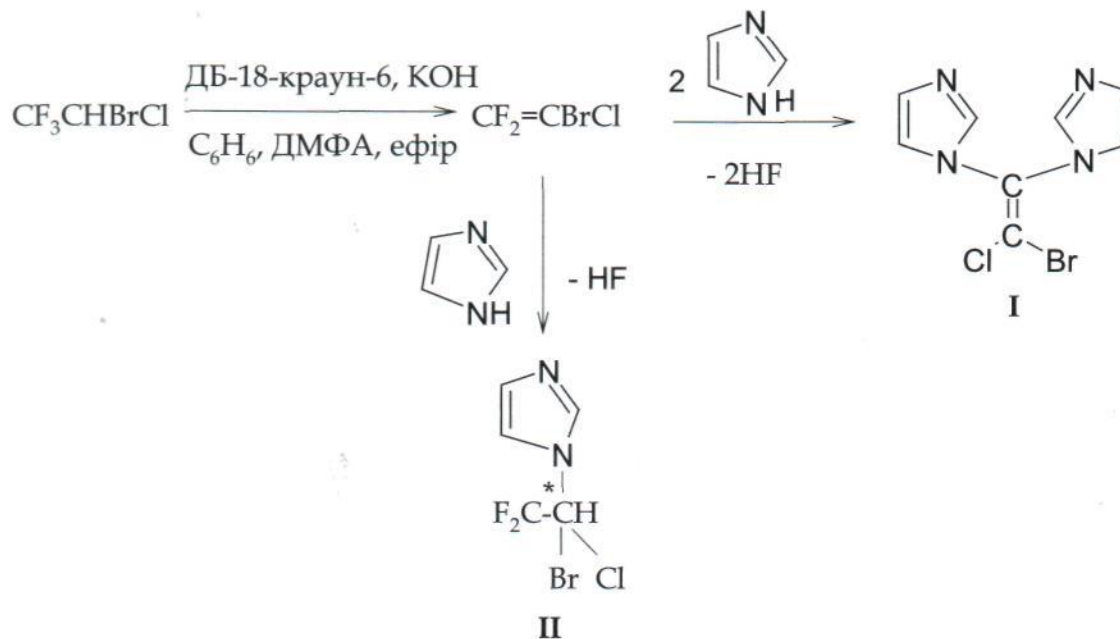
Об'єктами дослідження були нові гетероциклічні моно- та біс-похідні, синтезовані на основі імідазолу й фторотану. Абсолютні розчинники одержували в такій спосіб: ацетонітрил переганяли над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, діетиловий ефір – над металевим натрієм. Диметилформамід і бензол переганяли у вакуумі.

Індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2:1.

ІЧ спектри записували на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Hena», Німеччина).

Спектри <sup>1</sup>H ЯМР записували на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Швейцарія), «Varian T-60» (виробник «Varian», США) з робочою частотою 200–132 МГц у DMSO-d<sub>6</sub>, з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

*N*<sub>(1)</sub>*N*<sub>(1')</sub>-(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (I). Приготування розчину №1. 0,47 г гідроксиду калію (0,008 моль), 0,047 г дибензо-18-краун-6-ефіру, 40 мл сухого бензолу пере-



мішують за температури 60°C близько 15 хв. до утворення на стінках хімічного реактора білого полімерного нальоту, тобто утворення калієвого комплексу з дибензо-18-краун-6-ефіром. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної температури, додають до нього краплями розчин 1,57 г (0,008 моль) фторотану в 30 мл діетилового ефіру. Приготування розчину №2. 0,76 г (0,016 моль) імідазолу розчиняють у 20 мл сухого бензолу за температури 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через дільну лійку до розчину №1, перемішують за температури 80–90°C 18 год., фільтрують у гарячому стані, охолоджують, простою перегонкою відганяють розчинники. Залишок-осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насосу. Кристалічний осад кремового забарвлення. Вихід 1,06 г (35%). Т пл. 107–110°C. Знайдено, %: С 34,99; Н 2,57; N 20,39. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrClN<sub>4</sub>. Обчислено, %: С 35,1; Н 2,29; N 20,48. ІЧ-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 550–690 (C–Hal), 3065–3080 (Heterocycl.). <sup>1</sup>H ЯМР: 7,298, 7,750 (4H, м., 4 x CH), 8,957 (2H, д., 2 x CH).

*N*<sub>(1)</sub>-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол (II). Приготування розчину №1 проводять аналогічно, на основі 0,47 г (0,008 моль) гідроксиду калію, 0,047 г ДБ-18-краун-6 у 40 мл сухого бензолу й розчину 1,67 г (0,87 мл; 0,008 моль) фторотану в 30 мл сухого ефіру. Приготування розчину №2. 0,57 г (0,008 моль) імідазолу розчиняють в 20 мл сухого бензолу за температури 60°C в окремому хімічному посуді. Гарячий розчин №2 додають краплями через дільну лійку до розчину №1, перемішують за температури 80–90°C 16 год., фільтрують у гарячому стані, охолоджують, відганяють простою перегонкою розчинники. Залишок-осад промивають 10 мл холодної води, 10 мл гарячого ацетонітрилу, сушать у вакуумі водострумного насосу. Продукт реакції – кристалічний осад кремового забарвлення; нерозчинний у воді, метанолі, етанолі. Вихід 0,65 г (32%). Т пл. 95–98°C. Знайдено, %: С 24,09; Н 1,18; N 11,30. C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>BrClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 24,46; Н 1,29; N 11,41. ІЧ-спектр

(KBr), см<sup>-1</sup>: 550–690 (C–Hal); 3065–3080 (Heterocycl.). <sup>1</sup>H ЯМР: 5,801–5,885 (1H, кв. д., BrClCH–CF<sub>2</sub>, J<sub>HF</sub> 5.4 Гц, J<sub>H,Cl(Br)}</sub> 0.8 Гц); 7,298 (2H, д., 2CH); 8,957 (1H, с., CH).

Дослідження параметрів гострої токсичності синтезованих похідних імідазолу I, II проводили в Інституті фармакології та токсикології АМН України у дослідах на білих нелінійних мишах-самцях з масою тіла 22±2 г при внутрішньоочеревинному шляху введення. Результати досліду обраховували в альтернативній формі на 14 добу після введення. Статистичну обробку проводили за В.Б. Прозоровським та ін. [11]. Оскільки структурних аналогів синтезованих сполук у спеціальній літературі не описано, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За новим, розробленим авторами методом синтезу, взаємодією фторотану в якості фторвмісного синтону й імідазолу у молярному співвідношенні 1:2 і 1:1, у системі розчинників (бензол – диметилформамід – діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром у лужному середовищі синтезовано нові похідні I, II з фармакофорними групами (схема 1).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук N<sub>(1)</sub>,N<sub>(17)</sub>-(2''-бром-2''-хлоретил)-біс-(імідазол) (I) та N<sub>(1)</sub>-(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол (II) – гострої токсичності – показало, що біс-похідне імідазолу I та моно-похідне імідазолу II належать до малотоксичних: LD<sub>50</sub> їх становить 278 мг/кг і 226 мг/кг відповідно. У піддослідних тварин спостерігались тонічні судоми впродовж 1–2 год., блювота. Отже, токсичність біс-похідного імідазолу I нижча за токсичність моно-похідного імідазолу II у 1,23 рази (табл. 1).

Препарат порівняння 5-фторурацил належить до малотоксичних сполук і характеризується наступним значенням токсичності: LD<sub>50</sub> 5-фторурацилу складає 375 мг/кг.

**Таблиця 1**  
**Параметри токсичності сполук I та II**  
**у порівнянні з 5-фторурацилом**

Сполука, препарат порівняння	LD <sub>50</sub> (миші, мг/кг)
N <sub>(1)</sub> ,N <sub>(1)</sub> -(2''-бром-2''-хлоретеніл)-біс-(імідазол) (I)	278
N <sub>(1)</sub> -(1',1'-дифтор-2'-бром-2'-хлоретил)-імідазол (II)	226
5-фторурацил	375

Згідно зауважень клініцистів, фторотан є найзручнішим лікарським засобом, що дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих [12,13].

Можна прогнозувати, що синтезовані сполуки I, II – імідазоли з фрагментом молекули фторотану, що близькі за хімічною будовою і містять у молекулах складні фармакофорні гетероциклічні системи (поєднану систему і галогеновмісні ненасичені групи), є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною біологічною активністю.

#### ВИСНОВКИ

За новими, розробленими нами методами синтезу, взаємодією фторотану з імідазолом у молярному співвідношенні 1:2 або еквімолярній кількості в системах розчинників (бензол–диметилформамід–діетиловий ефір) в умовах міжфазного каталізу дибензо-18-краун-6-ефіром синтезовано нові моно- та біс-похідні імідазолу.

Варіювання умов проведення реакцій і внесення змін у методику синтезу (промивання залишку-осаду під час фільтрування у вакуумі холодною водою та гарячим ацетонітрилом) дозволили отримати синтезовані сполуки I, II високої чистоти і збільшити їх практичний вихід з 15% до 32–35%.

Встановлено, що синтезовані моно- та біс-похідні імідазолу належать до малотоксичних: значення LD<sub>50</sub> їх знаходяться в інтервалі від 278 до 226 мг/кг.

У зв'язку з тим, що молекули гетероциклічних сполук I, II – імідазоли з фрагментом молекули фторотану, що дає позитивні результати при операційних втручаннях у онкологічних хворих, можна прогнозувати перспективність їх

подальшого вивчення як сполук з потенційною протипухлинною активністю.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Noordhuis P. 5-fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals. of oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1025–1032.
- Adjei A. A review of pharmacology and clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal cancer / A. Adjei // *Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 48. – P. 265–277.
- Orjales A. New 2-piperazinylbenzimidazole derivatives as 5-HT<sub>3</sub> antagonists. Synthesis and pharmacological evaluation / A. Orjales, R. Mosquera, L. Labeage, R. Rodes // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40 (4). – P. 586–593.
- Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию / Р. Барлоу – М.: Изд. ин. лит., 1959. – 107 с.
- Соединения фтора. Синтез и применение / [под ред. Н. Исикава]. – М.: Мир, 1990. – 265 с.
- Ягуольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями / Л.М. Ягуольский – К.: Наукова думка, 1988. – С. 90–105.
- Герус И.И. 1-Алкокси (арилокси)-1,1-дифтор-2-хлор-2-бромэтань / И.И. Герус, М.Т. Кольчева, Ю.Л. Ягуольский, В.П. Кухарь // *Журн. орг. хим.* – 1989. – Т. 25. – С. 2020–2021.
- Радченко О.А. 2-Бром-1,1-дифтор-2-хлорэтирование ацетиленовых спиртов / О.А. Радченко, Е.В. Прошакова, А.Я. Ильченко // *Журн. орг. хим.* – 1991. – Т. 27. – С. 2231–2232.
- Welchinska Hel.V. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts / Hel.V. Welchinska, B. Piecuszak, E.A. Kovalenko, N.I. Sharykina and al. // *Мікробіол. журн.* – 2003. – Т. 65, №6. – С. 20–25.
- Вельчинська О.В. Пошук засобів лікування пухлинної хвороби шляхом створення нових антиметаболітів піримідинового обміну – біс-похідних 5(6)-заміщених урацилів та їх молекулярних комплексів з бактерійними лектинами / О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна, Е.О. Коваленко // *Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту ім. В. Гнатюка. Сер.: біологія.* – 2008. – №1 (35). – С. 62–68.
- Прозоровский В.Б. Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки / В.Б. Прозоровский, В.П. Прозоровский, В.М. Демченко // *Фармакол. и токсикол.* – 1978. – Т. 41, №4. – С. 407–509.
- Brody G.L. Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis / G.L. Brody, R.B. Sweet // *Anesthesiol.* – 1963. – Vol. 24. – P. 29–37.
- Brown B.R. Biotransformation and hepatotoxicity of halothane / B.R. Brown, I.G. Sipes // *Biochem. Pharmacol.* – 1977. – Vol. 26. – P. 2091–2094.

#### Відомості про авторів:

Вельчинська О.В., к. хім. н., доцент каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ ім. О.О. Богомольця.  
 Ніженковська І.В., д. мед. н., зав. каф. біоорганічної, біологічної та фармацевтичної хімії НМУ ім. О.О. Богомольця.  
 Вільчинська В.В., студентка 5 курсу фармацевтичного факультету НМУ ім. О.О. Богомольця.

#### Адреса для листування:

Вельчинська Олена Василівна. 02068, м. Київ, вул. Анни Ахматової, 16 Г, кв. 14.  
 Тел.: (044) 585 52 81, (050) 501 12 87. E-mail:elena\_www@ukr.net