

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT FARMATSEVTIKA INSTITUTI

FARMATSEVTIKA JURNALI

Jurnalga 1992 yilda asos solingan

Yilda 4 marta chiqadi

PHARMACEUTICAL JOURNAL

Founded in 1992

Published 4 times a year

№ 4. 2019 _____

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1992 г.

Выходит 4 раза в год

TOSHKENT

2020

Gapparov Dilshodbek Davronbekovich¹*, Smanova Zulaliko Asanaliyevna¹
**VALIDATION OF METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION
OF FRAMYCETIN SULFATE BY HPLC**

¹ National university of Uzbekistan

*e-mail: z.yuldashev65@gmail.com

The article presents the results of the validation of the proposed chromatographic method for the quantitative determination of framycetin sulfate in the «Framidex» preparation, eye and ear drops. According to the validation assessment of the method, carried out by such parameters as specificity, linearity, convergence, intralaboratory accuracy, it was found that the developed method is not inferior to the well-known requirements of the GMP (Good Manufacturing Practice) standards.

Key words: validation, framycetin sulfate, HPLC, «Framidex» eye and ear drops.

20.09.2019 й.да қабул қилинди

УДК 547.785.51

Сандов Сарвар Садриддинович*, Абдурашқов Аскар Шералевич, Хван Алла Миканловна,
Каримов Риласбий Кучкаревич, Закирова Раю Пулатовна

**СИНТЕЗ 2-АЦЕТИЛАМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА
И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юсупова * e-mail: sandov-sardor-1989@bi.uz

*Реакцией 2-метоксикарбониламинобензилмидазола с ледяной уксусной кислотой получен 2-ацетиламинобензилмидазол. Установлены оптимальные условия процесса с выходом продукта 98%. Показано, что 2-ацетиламинобензилмидазол обладает высокой функциональной активностью на культуре *Xanthomonas malvacearum*. Получено, что в дозе 100-150 мкг/мл 2-ацетиламинобензилмидазол проявляет 100% антибактериальную активность против факультатив и облигатных.*

Ключевые слова: гетероцикл, активированный уголь, биологическая активность, 2-ацетиламинобензилмидазол, фильтрация, оптимизация.

Одной из важных и актуальных задач современной химии и химической технологии является создание высокоэффективных биологически активных препаратов для применения в сельском хозяйстве [1].

Заражение различного рода гельминтами является широко распространенным заболеванием как среди людей, так и у животных. Основными требованиями, предъявляемыми к новым антигельминтным препаратам, следует считать высокий терапевтический индекс, широкий спектр действия, простоту назначения, в частности, лечение одной дозой и стабильность препарата в лекарственных формах [2].

Гетероциклические соединения наиболее многочисленный класс органических соединений, который играет большую роль в жизнедеятельности растительных и животных организмов. В настоящее время исследования ученых различных стран привели к созданию большой группы высокоэффективных биологически активных соединений, в том числе антигельминтных, среднетоксичных бензимидазола [7].

Целью данной работы является разработка простого одностадийного метода проведения

реакции ацилирования 2-метоксикарбониламинобензилмидазола с ледяной уксусной кислотой, установление оптимальных условий получения 2-ацетиламинобензилмидазола и определение его биологической активности.

Экспериментальная часть

Для получения 2-ацетиламинобензилмидазола к порошку 2-метоксикарбониламинобензилмидазола 10 г (0,05 моль) добавляли ледяной уксусной кислоты ($\rho = 1,0498 \text{ г/см}^3$) 36 мл (0,6 моль). Реакционную смесь нагревали на масляной бане. Затем отгонили 15 мл (0,25 моль) ледяной уксусной кислоты и остаток реакционной смеси оставляли на 10 часов при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили и получили максимальный выход 2-ацетиламинобензилмидазола 5,7 г (61,9 %). Фильтрат отгонили досуха, остаток дополнительно очищали перекристалливанием в этиловом спирте в присутствии активированного угля. Получили дополнительно 2-ацетиламинобензилмидазола 3,3 г (выход 35,9%). Общий максимальный выход составил 9 г (97,8%).

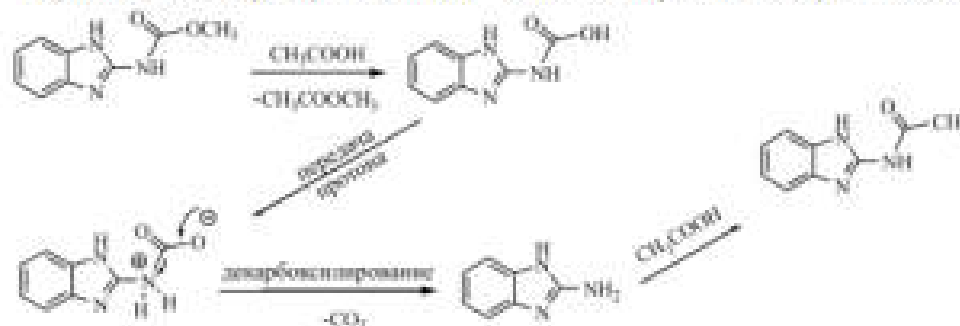
Чистоту продукта и ход реакции контролировали методом ТСХ Silufol UV-254 (система хлор-

реферс: бензол: метанол 5:3:1) R_f=0,68.

ИК-спектры снимали на спектрометре ИК-Фурье Система 2000 в таблетках KBr.

¹HМР 1H-спектры снимали на приборе Unity 400+(рабочая частота 400 МГц, внутренний стандарт TMS, пила δ) растворителем CDCl₃COOD+HMDSO.

Результаты масс-спектрометрии с ионизи-



рующей реакцией [4] известно, что по механизму реакции сначала идет процесс декарбоксилирования, затем образованный промежуточный продукт 2-аминоаминобензимидазол взаимодействует с ледяной уксусной кислотой с образованием конечного целевого продукта 2-ацетиламинобензимидазола.

Ледяная уксусная кислота в рассматриваемой системе играет роль как реагента, так и растворителя. Использование менее 36 мл (0,6 моль) уксусной кислоты не позволяет полностью растворить исходный 2-метоксикарбониламинобензимидазол 10 г (0,05 моль). А более 36 мл уксусной кислоты нецелесообразно, так как, во-первых, этого количества (0,6 моль) достаточно по схеме для протекания реакции, во-вторых, для кристаллизации продукта дополнительно необходимо упарить часть растворителя. То есть, 36 мл (0,6 моль) уксусной кислоты в эксперименте является необходимым и достаточным количеством. Поэтому в работе мы использовали мольное соотношение 2-метоксикарбониламинобензимидазол (10 г) и ледяная уксусная кислота (36 мл) равное 1:12.

Реакцию ацилирования проводили в течение 6-9 часов, при температуре 102-118°C. (табл.1) Из таблицы видно, что при температуре ниже 118°C градусов и продолжительности реакции менее 8 часов процесс ацилирования 2-метоксикарбониламинобензимидазола проходит менее чем на 90%. При проведении реакции в течение 8-9 часов и температуре 118°C наблюдается увеличение выхода конечного продукта до мак-

симальным электроотщеплением (ESI-MS) регистрировали с использованием масс-спектрометра 6420 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies, США) [5].

Результаты и обсуждение

Механизм реакции ацилирования 2-метоксикарбониламинобензимидазола ледяной уксусной кислотой проходит по следующей схеме:

Таблица 1
Влияние температуры и продолжительности реакции ацилирования на выход продукта 2-ацетиламинобензимидазола

Температура, °С	Время, час.	Выход продукта, %
102	6	30,5
110	6	42
118	6	56,7
102	7	60,2
110	7	69,3
118	7	76
102	8	82,8
110	8	90,1
118	8	97,8
102	9	85,2
110	9	92,7
118	9	97,8

симального 97,8%. Из таблицы 1 также следует, что основными факторами, влияющими на выход продукта, являются температура и продолжительность реакции.

Установленные оптимальные условия были воспроизведены на крупной лабораторной установке.

2-ацетиламинобензимидазол представляет собой белый с кремоватым оттенком порошок без запаха. Продукт легко растворим в ледяной уксусной кислоте, мало растворим в хлорофор-

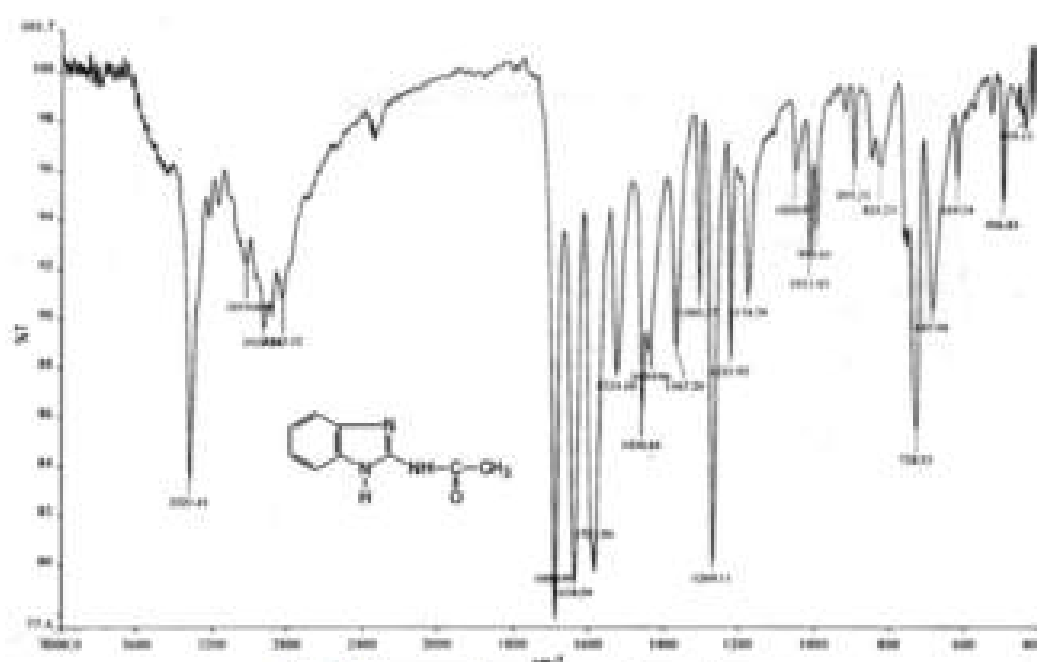


Рис. 3. ИК-спектр 2-ацетиламинобензимидазола

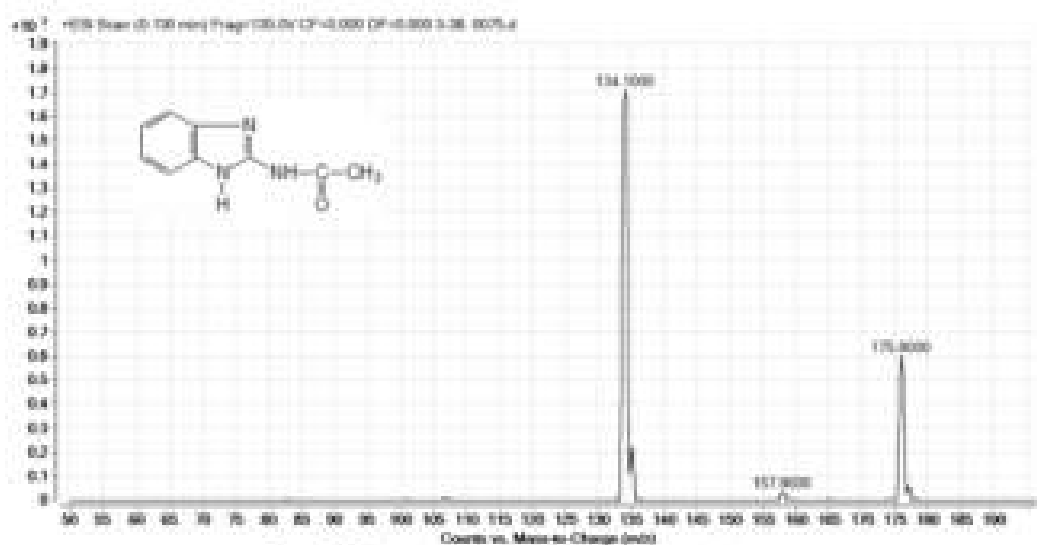


Рис. 4. Масс-спектр 2-ацетиламинобензимидазола

На рисунке 3 показан результат исследования нашего продукта методом масс-спектрометрии. Видно, что в масс-спектре (LC/MS) 2-ацетиламинобензимидазола обнаруживается интенсивный пик, относящийся к соединению с молекулярной массой 175,9, что соответствует

молекулярной массе 2-ацетиламинобензимидазола.

Таким образом, методами ЯМР ^1H , ИК-спектрометрии и масс-спектрометрии доказана структура полученного нами целевого продукта 2-ацетиламинобензимидазола.

Далее нами проведены биологические исследования по выявлению физиологической активности полученного нами продукта. В лабораторных условиях изучалось первичное действие 2-ацетиламинобензилимидазола на рост и развитие бактерий гонимона *Xanthomonas malvacearum* (Smith) Dawson и гриба *Fusarium oxysporum* Sclif. f. *Kaliobestium* Viala, культуры которых были выделены из пораженных растений хлопчатника сорта «С-6524» [6]. Фитопатогены культивиро-

вали на питательной среде – картофельной сахарозе. Стерильный материал наносили на агаризованную среду стеклянным шпательем сплошным посевом, после чего на поверхность помещали бумажные диски, смоченные 1,0 % раствором исследуемого соединения [3]. В качестве эталона использовали Бронзовка и Тобушанка. Чашки Петри помещали в термостат при температуре 24-25°C и через 2-3 суток проводили замеры зоны задержки роста бактерий и гриба (табл.3).

Таблица 3

Бактерицидная и фунгицидная активности 2-ацетиламинобензилимидазола по отношению к культурам *Xanthomonas malvacearum* и *Fusarium oxysporum*

№	Вещества	концентрация, %	<i>Xanthomonas malvacearum</i> , мм.	<i>Fusarium oxysporum</i> , мм.
1	Тобушанка	1,0	-	20,0
2	Бронзовка	1,0	18,0	-
3	2-ацетиламинобензилимидазол	1,0	4,0	16,0

вантесты на *Xanthomonas malvacearum* показали, что соединение 2-ацетиламинобензилимидазола обладает слабой бактерицидной активностью, зона отсутствия роста была в пределах 4 мм. Но в то же время исследуемое вещество проявляет существенную фунгицидную активность по

отношению к *Fusarium oxysporum*, зона отсутствия роста на 5 день культивирования составляла 16 мм.

Также нами изучена антагонистическая активность 2-ацетиламинобензилимидазола против фасциллятов и моннезинов (табл.4)

Таблица 4

Антигельминтные свойства 2-ацетиламинобензилимидазола

Препарат	Доза препарата, мг/кг	Кол-во овец	Количество животных, пораженных овец					
			До эксперимента			После 5 дней приема препарата		
			желудочно-кишечные стронгилы	фасцилляты	моннезины	желудочно-кишечные стронгилы	фасцилляты	моннезины
2-ацетиламинобензилимидазол	25	4	2	3	1	3	3	1
	50	4	3	3	1	3	3	-
	100	4	4	2	4	-	-	-
	150	4	4	3	2	-	-	-

Результаты экспериментов на 4 овцах показали, что 2-ацетиламинобензилимидазол в дозах 25 и 50 мг/кг против желудочно-кишечных стронгилитов, фасциллятов и моннезинов не эффективен, а в дозах 100 и 150 мг/кг наблюдается 100%-ная гибель гельминтов.

Следовательно, 2-ацетиламинобензилимидазол в дозах 100 и 150 мг/кг высокоэффективен против гельминтов желудочно-кишечных стронгилитов, фасциллятов и моннезинов у овец.

Выводы. Разработан одностадийный способ получения 2-ацетиламинобензилимидазо-

ла путем ацилирования 2-метоксикарбониламинобензилимидазола водной уксусной кислотой. Установлены оптимальные условия ацилирования с максимальным выходом целевого продукта 97,8%. Биотесты на *Xanthomonas malvacearum* и *Fusarium oxysporum* показали слабую бактерицидную и высокую фунгицидную активность 2-ацетиламинобензилимидазола. Установлено, что 2-ацетиламинобензилимидазол в дозах 100-150 мг/кг убивает до 100% гельминтов желудочно-кишечных стронгилитов, фасциллятов и моннезинов.

Литература:

1. С.С. Савдов, М.Э. Зинуров, А.И. Абдрахман, Р.К. Каримов, Г.Э. Саидов, Ш.И. Саидовлар. Оптимизация процесса получения фармацевтической субстанции 2-ацетиламинобензилимидазола // Ж. Уйғурчастан фарм. наух. 2019. № 4. С. 56-58. DOI: 10.25740/uzf.2019.01.4

2. Karimov P.K., Zuhurova G.B., Khan A.M., Saidov S. Optimizatsiya protsessi sinteza farmatsevtikoi substansii aminov. *I Farmatsevticheskiy zhurnal. Tashkent 2016* –С.12-17
3. M.Z. Zuhurova, P.K. Karimov, P.H. Zakirova, A.H. Abdurazakov. Sintez 3H-imidazol-2-ona i ego biotsiologicheskiy aktivitet. *I Karimovskiy otabiyeviy jurnali (KCO). 2019. № 17 198*. С. 31-33. DOI: 10.11618/KCO.2412-9113.2019.2.68
4. Arso K, Ghosh, Margherita Studia. Organic carbonates in drug design and medicinal chemistry. *I Journal of Medicinal Chemistry. American-2013*. P.2993-2998. DOI: 10.1021/jm301371a
5. K.U. Khodiyatov, A.A. Mamatyuliyev. Characteristic fragmentation of 2,3-polyimidepyrrole [2,3-d] pyrimidine-4-one and their derivatives on liquid chromatography/mass spectrometry. *Uzbekbiologicheskiiy zhurnal. Tashkent-2017*. №4. P.3-8.
6. H.A. Krasovskiy. *Metody kurchaniy tetrazolov i imidazolov i ikh sochetaniyev*. 1968. MГУ –С.216
7. A.H. Abdurazakov, S.S. Saidov, A.M. Khan, P.H. Zakirova. Reaktiv aktivirovanniy imidazolobenzimidazolovoy gruppy 2-iyim karbonylaminobenzimidazolovoy i biotsiologicheskiy aktivitetniy xarakter. *I Nauchno-prakticheskiy konferentsiya imidazolov reaktiv aktivirovanniy 1H-2-iyim imidazolov S.K. Khusnina. «Aktualizatsiya problemlari nauchniy prikladniy sozidatchilik». - Tashkent, 2018* – С. 38.

Saidov Sarvar Sadriddinovich*, Abdurazakov Askar Sheralievich, Hvan Alla Mikhailovna,
Karimov Rikhsibay Kuchkarovich, Zakirova Rano Pulatovna

2-АЦЕТИЛАМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛ СИНТЕЗИ ВА УНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ

С.Ю.Юнусов номидagi Ғанимат маданияти кимёвий институти. e-mail: sarvar-saidov-1989@bk.ru

2-метилкарбониламинобензимидазол ва мул сираги кислотаси билан реакцияси охиб (олиги) натижада 2-ацетиламинобензимидазол синтез қилинди. Махсулот 98% унун билан олинди жарабанинг қулай шартлари топилди. 2-ацетиламинобензимидазолнинг *Fusarium oxysporum*га нисбатан фунгицид фаолият каниди қилини курашилди. 100-150 мкг/долоди 2-ацетиламинобензимидазол фраксийи ва мониметили қарши 100% антиметикти таъсирин оли маънада амал қилди.

Тағни калимлар: гетероцикл, фаолиятли қурму, биологик фаолият, 2-ацетиламинобензимидазол, фунгицид, қулай шартларини.

Saidov Sarvar Sadriddinovich*, Abdurazakov Askar Sheralievich, Hvan Alla Mikhailovna,
Karimov Rikhsibay Kuchkarovich, Zakirova Rano Pulatovna

SYNTHESIS OF 2-ACETYLAMINO BENZIMIDAZOLE AND ITS BIOLOGICAL ACTIVITY

Institute of Plant Chemistry named after Acad. S. Yu. Yunusov e-mail: sarvar-saidov-1989@bk.ru

The reaction of 2-methylcarbonylamino benzimidazole with glacial acetic acid gave 2-acetylaminobenzimidazole. The optimal process conditions were established with a product yield of 98%. It was shown that 2-acetylaminobenzimidazole has a high fungicidal activity in the culture of *Fusarium oxysporum*. It was found that at a dose of 100-150 µg/kg 2-acetylaminobenzimidazole exhibits 100% antihelmintic activity against fascioliasis and monesiosis.

Keywords: heterocycle, activated carbon, biological activity, 2-acetylaminobenzimidazole, filtration, optimization.

20.11.2019 й.да қабул қилинди

УДК 615.011.5:541.127

Муллажонова Мансура Тоҳировна¹, Орифжонова Гулнора Қобилжон қизи²,
Ибрагимов Абдулла Якубович², Маиллов Гафуржон Турдалиевич²

ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВНЫХ ЧАСТЕЙ ЭКСТРАКТА НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ЗОПНИКА КОРОВЯКОВИДНОГО (*PHLOMIS THAPSOIDES BUNGE*), ПОЛУЧЕННОГО С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ МЕТОДОМ ВЭЖ И ВЭЖН-МС

¹Ташкентский фармацевтический институт
²СП ООО "Клиника им.М.М. Фозиловичи"

* e-mail: nobiyal90@gmail.com

В различные концентрации водно-спиртового экстракта методами высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-

ни у кого из авторов нет звёздочки -
не понятно, чей e-mail

СОДЕРЖАНИЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ № 4, 2019 г

Указ Президента Республики Узбекистан ПК-4574..... 3

Организация фармацевтического дела

Рахимов Аббар Ахтамович, Саитова Дилфуза Тулмуновна. Анализ тенденций изменений структуры рыночного сегмента антидепрессантов в Республике Узбекистан..... 7

Лекарственные растения

Усманов Усуббек Хусанович, Касимов Хожамбарор Мисъудович, Зайнутдинов Хаснатилла Сулейманович, Абдурашманова Наргиса Абдумайдаждовна. Аналитико-диагностическое изучение лекарственного сбора, обладающего противогрибковой активностью 17

Фармацевтическая химия

Арипова Сапмалон Фазиловна, Хашимбеков Жасурбек Аббасович, Касирова Дилфуза Бахтиёрровна, Мухаррамов Нуритдин Исламидинович, Умирова Фатима Фаридовна. Оптимизация выделения смеси алкалоидов из растения *Datura Stramonium* флоры Узбекистана..... 22

Саиджаримова Нодира Ботир кизи, Юсуповджан Ахметходжа Исламович. Изучение процесса дегидратации с помощью равновесной спектроскопии 28

Бечканов Хасан Нуруллоевич, Юлдашев Зафаржан Абдылович. Разработка и стандартизация гранул «Калдымстер» 35

Шерматов Ирода Бахтиёр кизи, Нешанова Милитур Гафуровна, Ахмедов Асмабек Русланбек угли. Определение роли лютеолина в образовании и стабилизации наночастиц серебра 39

Кусимова Шахнона Бекнобар кизи, Косимов Абдулгани Даврон угли, Хайдаров Восилжон Рахулович. Изучение качественных и количественных показателей раствора для инфузий на основе амидглина 44

Юлдашева Шайда Саитовна, Юсуповджанов Нодира Абдулламовича. Изучение макро- и микроэлементного состава в новом фитопрепарате "Проктогем" 49

Гачаров Давидбек Давронбекович, Сманова Зулайхо Асаналыевна. Валидация методики количественного определения францетина сульфата методом ВЭЖХ 52

Саидов Сарвар Садридинович, Абдуразаков Аскар Шератиевич, Умар Айти Машайтовна, Каримов Рахсалий Кучкарович, Засирова Раъно Пулатовна. Синтез 2-ацетиламинобензимидазола и его биологическая активность 56

Муслимажонова Мансура Таларовна, Орифджонова Гулнора Кобилжон кизи, Ибрагимов Абдулла Якубович, Мамляков Гафуржон Турдастанович. Изучение составных частей экстрактов надземной части растения коровяковидного (*Rhoinis Tharoides Vange*), полученного с использованием различных растворителей методом ВЭЖХ и ВЭЖХ-МС 62

Жаппон Фазилдин Солимжан, Пулатова Лола Тирпановна. Изучение процесса экстракции из водных растворов и факторов, влияющих на экстракцию, слайса AB-Gubinas 67

Фармацевтическая технология

Самоев Азбар Исламидинович, Мухаррамов Нуритдин Исламидинович, Хашимов Рахматжон Мурашаджонович, Садуллаев Шохмасур Шохидинович. Сверхкритическая экстракция глабридина из шрота *Glycyrrhiza Glabra* производства глицерризиновой кислоты или ее солей 72

Хашимова Гулнора Абдуллаевна, Муслимажон Бектиёр Ибрагимович, Хайметовна Саидитон Божожоновна, Азимова Луиза Бахтиёрровна, Норманжон Нодирали Солибаганович, Турдиев Аббосим Сафаритович. Выделение водорастворимых полисахаридов из банановых грибов, изучение их состава и условий экстракции 77