

Висновки. Отже, показники сусли та бражки, а також вихід основного продукту є в межах нормативних значень, що свідчить про можливість використання спельти як альтернативної крохмалевмісної сировини у виробництві етилового спирту. Окрім того, вона є стійка до кліматичних умов, не потребує догляду під час вирощування та застосування мінеральних добрив і пестицидів, що має позитивний вплив на якість кінцевого продукту та стан посівних площ.

1. *Технологія спирту* / [В.О. Маринченко, В.А. Домарецький, В.М. Швець, П.С. Циганков]; під ред. В.О. Маринченка. – В.: Поділля, 2003. – 496 с. 2. *Жуковський П.М. Культурные растения и их сородичи* / П.М. Жуковський. – М.: Колос, 1971. – 752с. 3. *Егоров К.А. Технологические свойства зерна* / Егоров К.А. – М.: Агропромиздат, 1985. 4. *Технологія спирта* / [В.Л. Яровенко, В.А. Маринченко, В.А. Смирнов и др.]; под. ред. В.Л. Яровенко. – М.: Колос, 1999. – 464 с.

УДК 547.543:547.26.122

С.В. Василюк

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИМЕТРИЧНОГО ЕСТЕРУ БЕНЗО-2,1,3-ТІАДІАЗОЛ-4-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

© Василюк С.В., 2011

Досліджено можливі шляхи синтезу симетричного естеру бензо-2,1,3-тіадіазол-4-тіосульфокислоти. На основі даних віртуального фармакологічного скринінгу (PASS) виявлено перспективні напрямки експериментальних біологічних досліджень синтезованого тіосульфоестеру.

Ключові слова: сульфохлорид, бензо-2,1,3-тіадіазол, симетричний естер, тіосульфоестер.

The possible ways of synthesis of symmetrical ester of benzo-2,1,3-thiadiazole-4-thiosulfonic acid have been investigated. Perspective directions of experimental biological researches of synthesized thiosulfoester have been found out on the basis of information of virtual pharmacological screening (PASS).

Key words: sulfochloride, benzo-2,1,3-thiadiazole, symmetrical ester, thiosulfoester.

Постановка проблеми, аналіз останніх досліджень і публікацій. Бензо-2,1,3-тіадіазоли є маловивченими сполуками. Літературні дані про синтез і властивості похідних бензо-2,1,3-тіадіазолу висвітлюють лише встановлення будови цієї гетероциклічної структури, стабільність під впливом окисників і відновників бензо-2,1,3-тіадіазолу і його похідних та вивчення реакційної здатності вищезгаданих сполук у реакціях заміщення (нітрування, галогенування, сульфування).

Серед похідних бензо-2,1,3-тіадіазолу виявлено речовини, які проявляють фунгіцидну та рістрегулювальну дію [1, 2], а також фізіологічно-активні сполуки [3], з місцевоанестезувальною [4], протипухлинною [4], міолітичною [5] та акарицидною [6] активностями. На основі похідних бензо-2,1,3-тіадіазолу синтезовано активні сполуки, аналоги вітамінів групи К [7], а також радіопротектори [8].

В останні роки опубліковано дані, що 2,1,3-бензтіадіазольний фрагмент, введений у полімери, дає змогу підвищити ефективність останніх як активних матеріалів в лазерах і світловипромінювальних діодах [9–11].

З сульфовмісних похідних бензо-2,1,3-тіадіазолу відомі деякі сульфоніламідні сполуки, які синтезовані з метою пошуку нових протипухлинних лікарських субстанцій та речовин з гіпоглікемічною активністю [12, 13].

Перспективними сульфуровмісними сполуками для створення на їх основі лікарських препаратів є структурні аналоги природних фітонцидів – тіосульфоестери, які вирізняються широким спектром біологічної активності і запропоновані як ефективні засоби захисту рослин, рістрегулятори, біоцидні добавки, консерванти фруктів та овочів, інсектициди, радіопротектори, лікарські засоби [14].

У зв'язку з цим, актуальними є дослідження з синтезу тіосульфонатних похідних на основі бензо-2,1,3-тіадіазолу.

Мета роботи – дослідження можливих шляхів синтезу симетричного естеру бензо-2,1,3-тіадіазол-4-тіосульфоїкислоти та пошук перспективних напрямків його експериментальних біологічних досліджень за допомогою комп'ютерної програми PASS.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТІХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

S-4-бензо-2,1,3-тіадіазоловий естер бензо-2',1',3'-тіадіазол-4'-тіосульфоїкислоти

Методика 1. До розчину 8г (0,034 моль) бензо-2,1,3-тіадіазол-4-сульфохлориду в 80 мл бутилацетату додавали 3,2мл (0,034 моль) оцтового ангідриду. Далі цю суміш повільно прикапували до попередньо активованого цинкового порошку 5г (0,077 моль) в 60 мл бутилацетату. Реакційну масу витримували під час перемішування 2 год, після чого промивали водою і сушили над магній сульфатом. Розчинник видаляли в вакуумі. Одержаний продукт кристалізували з етанолу. Вихід 3,05 г (49 %).

Методика 2. (диспропорціюванням) Суспензію 15г (0,075 моль) бензо-2,1,3-тіадіазол-4-сульфінової кислоти в 30мл льодяної оцтової кислоти нагрівали на киплячій водяній бані зі зворотним холодильником 1 год. Після фільтрування і охолодження розчину, осад цільового тіосульфоестеру, що випав відфільтровували, промивали теплою водою і сушили. Вихід продукту 4,49г (35 %).

Методика 3. (відновленням сульфінової кислоти станум (II) хлоридом) До суспензії 7,2 г (0,036 моль) бензо-2,1,3-тіадіазол-4-сульфінової кислоти і 4,1г (0,018моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 30 мл ацетону повільно додавали 30 мл концентрованої хлоридної кислоти так, щоб температура не перевищувала 40 °С. Через 5–10 хв після додавання хлоридної кислоти реакційну суміш виливали в воду і охолоджували. Осад, що випав, відфільтровували, кристалізували з етанолу. Вихід 3,69г (60 %).

Т. топл. 218-220 °С.

Знайдено %: N 15,08; S 34,67. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_4\text{S}_4\text{O}_2$

Обчислено %: N 15,29; S 34,99.

ІЧ-спектр, (ν , cm^{-1}) 1124_{γs}(SO₂), 1340_{γas}(SO₂)

S-4-ацетиламінобензеновий естер 4'-ацетиламінобензентіосульфоїкислоти. Аналогічно до методики 1 із 10г (0,043 моль) 4-ацетиламіно-бензенсульфохлориду, 3,2 мл (0,034 моль) оцтового ангідриду і 5 г (0,077 моль) попередньо активованого цинкового порошку одержано тіосульфоестер. Вихід продукту, кристалізованого з льодяної оцтової кислоти, 6,42 г (82 %).

Т. топл. 222-223°С.

Знайдено %: N 7,45; S 17,41. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$

Обчислено %: N 7,69; S 17,60.

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук здійснено за допомогою програми PASS [15, 16].

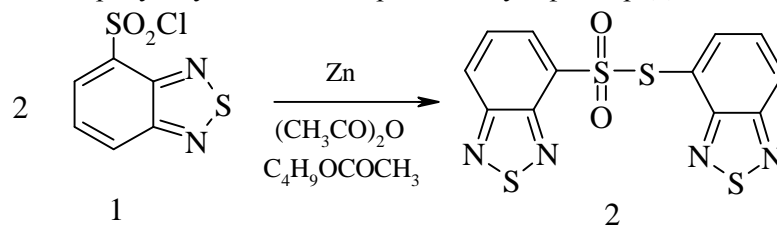
**Результати віртуального скринінгу фізіологічної активності
симетричного естеру бензо-2,1,3-тіадіазол-4-тіосульфокислоти
з використанням комп'ютерної програми PASS**

Pa	Pi	EFFECTS
0.558	0.055	Antiinflammatory
0.558	0.055	Myocardial infarction treatment
0.520	0.001	Analgesic
0.520	0.001	Antipsychotic
0.741	0.003	Pancreatic disorders treatment
0.718	0.004	Respiratory distress syndrome treatment
0.592	0.004	Antiulcerative
0.615	0.089	Ankylosing spondylitis treatment
0.504	0.019	Antiulcerative
0.944	0.001	Antineoplastic (pancreatic cancer)
0.606	0.046	Antineoplastic (myeloid leukemia)

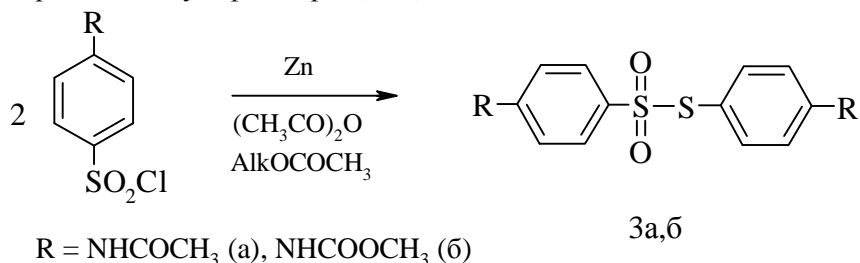
Обговорення результатів. Оскільки симетричні гетероциклічні естери тіосульфокислот запропоновані як лікарські субстанції препаратів для лікування кровопаразитарних захворювань [17], доцільно було провести дослідження з синтезу S-4-бензо-2,1,3-тіадіазолового естеру бензо-2',1',3'-тіадіазол-4'-тіосульфокислоти.

Відомо декілька методів одержання естерів тіосульфокислот з однаковими фрагментами біля тіосульфонатної групи, вихідними речовинами для яких є сполуки, в яких сульфур перебуває у вищому ступені окислення. Серед цих методів привертає увагу відновлення сульфонілхлоридів калій йодидом або металами, зокрема, відновлення цинковим порошком у хлоридній кислоті чи в етилацетаті у присутності ацетилхлориду [18, 19]. Показано, що останній метод є ефективним для одержання симетричних алкіл- та арилтіосульфоестерів.

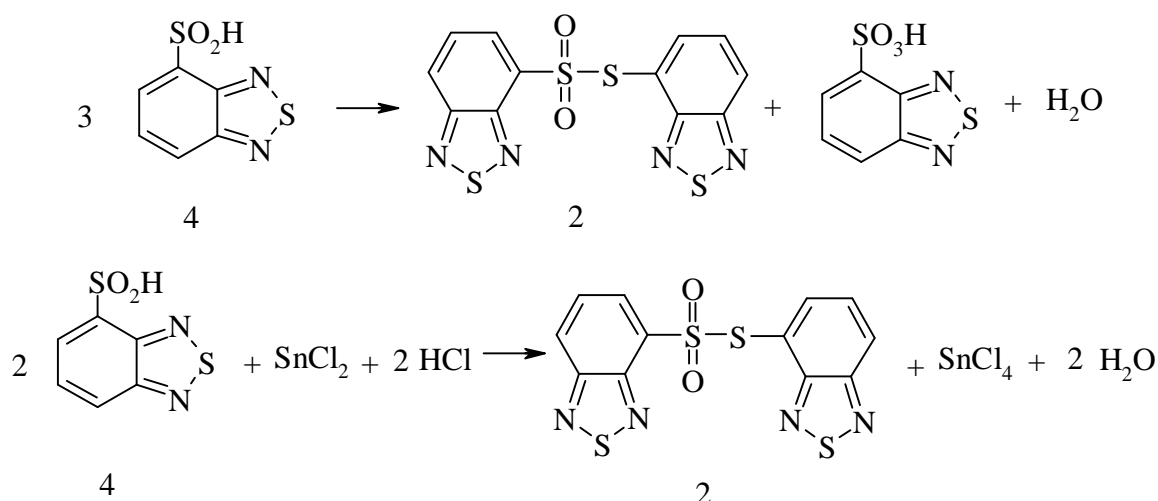
У цій роботі адаптовано цей метод для одержання гетероциклічних симетричних естерів тіосульфокислот. Зокрема, відновленням бензо-2,1,3-тіадіазол-4-сульfoxлориду (1) цинковим порошком в присутності оцтового ангідриду в бутилацетаті одержано тіосульфоестер (2) з виходом 49 %.



Можливість використання під час відновлення сульфохлоридів цинком в алкілацетатах не лише ацетилхлориду, а й оцтового ангідриду показана відновленням ароматичних сульфохлоридів, зокрема, 4-ацетиламінобензен- та 4-метоксикарбамоїламінобензенсульfoxлоридів, з утворенням відповідних симетричних тіосульфоестерів (3а,б) з виходами 82–87 %.



Для синтезу S-4-бензо-2,1,3-тіадіазолового естеру бензо-2',1',3'-тіадіазол-4'-тіосульфокислоти (2) використано й інші методи, зокрема, реакцію диспропорціювання бензо-2,1,3-тіадіазол-4-сульфінової кислоти та відновлення цієї кислоти станум (II) хлоридом. Бензо-2,1,3-тіадіазол-4-сульфінову кислоту (4) одержували відновленням відповідного сульфохлориду натрій сульфідом.



Під час проведення реакції диспропорціонування сульфїнової кислоти (4) нагрїванням її в льодяній оцтовїй кислотї видїлено не бїльше нїж 35 % цїльового продукту, оскїльки сульфїнова кислота пїд час реакцїї окиснюється і побїчно утворюється сульфокислота.

З значно кращим виходом 60 % тїосульфоестер (2) одержано вїдновленням сульфїнової кислоти станум (II) хлоридом в ацетон-водному середовищї в присутностї хлоридної кислоти. Проте цей метод, порївняно з безпосереднїм вїдновленням сульфохлориду цинковим порошком, є менш придатним, оскїльки потребує додаткового одержання і очищення сульфїнової кислоти (4).

Бїологїчна активнїсть – одна з найважливїших характеристик хїмїчних сполук. Вона може стати основою для практичного використання речовин як лїкарських препаратїв, засобїв захисту рослин, харчових добавок, косметичних засобїв. Комп'ютерна програма PASS дає змогу за структурною формулою сполуки передбачити понад 700 ефектїв і механїзмїв дїї з точнїстю приблизно 85 % у разї ковзаючого контролю з виключенням по одному. Прогноз здїйснюється на основї аналізу взаємозв'язкїв "структура-активнїсть", який проведений для бїльше нїж 43000 речовин навчальної вибїрки з вїдомою бїологїчною активнїстю.

Прогнозований скринїнг бїологїчної активностї S-4-бензо-2,1,3-тїадїазолового естеру бензо-2',1',3'-тїадїазол-4'-тїосульфокислоти з використанням програми PASS дозволив вїдбрати для цїєї сполуки перспективнї напрямки експериментальних бїологїчних дослїджень. Одержанї результати, наведенї в таблицї, вказують на те, що для вищезгаданого симетричного тїосульфоестеру доцїльно експериментально дослїдити антинеопластичний ефект, оскїльки ймовїрнїсть (P_a) прояву цього ефекту, обчислена за допомогою програми PASS, по вїдношенню до раку пїдшлункової (pancreatic cancer) становить 94,4 %, а по вїдношенню до мїєломної лейкемїї (myeloid leukemia) – 60,6%. Крім того, для S-4-бензо-2,1,3-тїадїазолового естеру бензо-2',1',3'-тїадїазол-4'-тїосульфокислоти доцїльно провести дослїдження з створення засобїв для лїкування розладїв пїдшлункової залози (Pancreatic disorders treatment) та респїраторного дистрес-синдрому (Respiratory distress syndrome treatment). Розрахована за програмою PASS ймовїрнїсть прояву цих ефектїв становить 74,1 % і 71,8 %, вїдповїдно.

Висновки. 1. Адаптовано метод синтезу симетричних алкїл- та арилтїосульфоестерїв для одержання потенцїно бїологїчно активного симетричного гетероциклїчного естеру бензо-2,1,3-тїадїазол-4-тїосульфокислоти.

2. Здїйснено прогнозований скринїнг бїологїчної активностї S-4-бензо-2,1,3-тїадїазолового естеру бензо-2',1',3'-тїадїазол-4'-тїосульфокислоти з використанням програми PASS, показано перспективнї напрямки експериментальних бїологїчних дослїджень та шляхи можливого практичного застосування цього тїосульфоестеру.

1. Песин В.Г. Песин, А.М. Халецький, И.А. Лоцманенко // ЖОХ. – 1963. – Т. 33. – С. 1096–1101.
2. Пат. № 4001447/04 СССР. МКИ С 07 Д 285/14. / И.А. Беленькая, Т.А. Шулла, С.А. Андронати, Ж.С. Дячина, Т.И. Комаренко, Е.А. Руденко. – Заявл. 27.11.85, опубл. 05.11.87 Б.И. № 12. 3. Пат.

259400, ГДР, МКИ с 07.02.71/12 С 07 Д 285/14. / М. Heitzmann, A. G. Sandoz. – № 3019960. – Заявл. 21.04.87. // С.А. US 4515598 А. 4. Халецкий А.М. – Сб. Медгиз, 1962. – 146 с. 5. Заявка 3610407, ФРГ, Заявл. 27.03.86, №3610407.8, МКИ с 07 Д 417/12 // С.А. DE 3402383. 6. Дяченко Е.К., Песин В.Г., Смирнова А.А. [и др.] // ЖОрХ. – 1987. – Т. 23, № 11. – С. 2450–2454. 7. Песин В.Г., Сергеев В.А., Халецкий А. М. // ЖОХ. – 1964. – Т. 34. – С. 3753–3756. 8. Гончаренко Е.Н., Ю.Б. Кудряшов. – Издат: Московского ун-та, 1985. – 249 с. 9. Vehse M., Liu B., Edman L. [et al.] // Adv. Mater. – 2004. – Vol. 16, № 12. – P. 1001–1004. 10. Winder C., Mühlbacher D., Neugebauer H. [et al.] // Mol. Cryst. Liq. Cryst. – 2002. – Vol. 385. – P. 213–220. 11. Ren-Yu T., Ren-Quang Y., Jun-Biao P., Yong C. // Chinese Phys. – 2005. – Vol. 14. – P. 1032–1035. 12. Григорян Л.А., Калдрикан М.А., Арсенян Ф.Г. [и др.] // Химко-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 4. – С. 24–26. 13. Григорян Л.А., Калдрикан М.А., Степанян Н.О., С. А. Аристанкесян // Арм. Хим. Журн. – 1989. – Т. 42. – С. 116–120. 14. Лубенець В.І., Баранович Д.Б., Стадницька Н.Є., Паращин Ж.Д., Гой О.В., Василюк С.В., Новіков В.П. // Матеріали IV научно-практ. семінара “Научні основи створення лікарських засобів”. – 29–31 травня 2003. – Гурзуф, 2003. – С. 34–36. 15. Арчаков А.И., Поройков В.В. – М.: НИИ биомедицинской химии РАМН, 1999. – 47 с. 16. Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В. // Хим.-фарм. журнал. – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32–39. 17. Пат. 2 573 077 Франція, МКИ С 07 D 235/28; А 61 К 31/47 / Sebille Bernard, Beuzard Yves, Demarne Henri (Франція). – № 8417286; Заявлен. 13.11.84; Опубл. 16.05.86 // РЖХ. 90138П. 18. Palumbo G., Caputo R. // Synthesis. – 1981. – № 11. – P. 888–889. 19. Chemla F. // Synlett. – 1998. – № 8. – P. 894–896

УДК 547. 543: 547. 26. 122

В. Зварич, Н. Заярнюк, С. Хом'як, О. Федорова, Г. Шиян, В. Новіков
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно-активних сполук, фармації та біотехнології

МОЖЛИВОСТІ ОДЕРЖАННЯ ВОДНОГО ІН'ЄКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ “2 В 1” НА ОСНОВІ ДИСУЛЬФІРАМУ ТА НАЛТРЕКСОНУ

© Зварич В., Заярнюк Н., Федорова О., Хом'як С., Шиян Г., Новіков В., 2011

Досліджено можливість одержання водних ін'єкційних протиалкогольних та протинаркотичних пролонгів на основі дисульфіраму та налтрексону методом солюбілізації та емульгування з використанням фізіологічно активних полімерів.

Ключові слова: налтрексон, дисульфірам, пролонг, солюбілізація, біологічно активні полімери.

Obtaining of water-soluble prolongs including naltrexon and disulfiram, in medicinal forms of solutions for injections have been studied. Methods of solubilization and formation of emulsions by biological active polymers have been used.

Key words: naltrexon, disulfiram, prolong, solubilization, biological active polymers.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Терапія синдрому алкогольної та наркотичної залежності є актуальною проблемою токсикології та наркології. Якісне проведення курсу протирецидивної терапії передбачає довготривале систематичне щоденне приймання необхідної дози лікарського препарату (ЛП). Використання пролонгованих препаратів дає змогу продовжити фармакотерапевтичний ефект і забезпечити безперервність лікувального процесу. Найзручнішими у використанні і найменш травмуючими для пацієнта є ін'єкційні пролонговані форми. Перевага у застосуванні надається водорозчинним лікарським формам, які є