

Ключевые слова: тутовый шелкопряд, гусеница тутового шелкопряда, диагности-ческое и лекарственное средство.

A.F.Piminov, V.A. Yakushchenko, P.V.Nartov

## Aspects and prospects of the silkworm medical application and development of complex use of its caterpillar

National Pharmaceutical University, Kharkiv,

Kharkiv medical academy of postgraduate education

**Introduction.** Silkworms have been used by man for thousands of years to obtain a fabric with extraordinary properties - natural silk, therefore their cultivation has been brought to industrial scales. In China they are also of significant food and medicinal value. On the basis of above stated, carrying out researches into creation of medical and diagnostic means with use of various vital forms of silkworms is expedient.

**Purpose.** To analyze the literature sources on the use of silkworms. To define perspective directions of silkworm caterpillars application and develop complex model of using silkworm caterpillars for creation of agents for prophylaxis, diagnosis and treatment.

**Materials and methods.** When doing the research bibliographic and analytical methods of studying information sources and modeling for design of algorithm of further research were used.

**Results.** The analysis of literature and other information sources on application of all life forms of silkworms in various fields and, first of all, especially in medical practice was conducted. The results showed that silkworm caterpillars should be used for further research into creation of medicines for diagnosis, treatment and prophylaxis. A model of complex processing of silkworm caterpillars was developed for efficient use of the starting material.

**Conclusions.** Based on the findings, promising directions of the silkworm use in medicine and pharmacy were defined. The silkworm caterpillar was found to be perspective for further research. A model for integrated use of silkworm caterpillars for further creation of diagnostic, therapeutic and preventive agents was developed.

**Key words:** silkworms, caterpillar silkworms, diagnostic and medicinal agent.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

Саад Хайдар, А.И. Северина, В.А. Георгианц

## СИНТЕЗ И ПРОГНОЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1-АЛЛИЛ-1Н-ТЕТРАЗОЛ-5-ТИОЛА

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Введение.** За последние десятилетия были созданы новые лекарственные препараты, включающие в качестве структурного фрагмента цикл тетразола. Однако, отсутствуют сведения относительно изучения неконденсированных аллилзамещенных производных тетразола и о зависимости влияния заместителей на фармако-логическую активность.

Цель. Синтез потенциальных биологически активных веществ производных 1-аллил-1Н-тетразол-5-тиола и прогноз их фармакологической активности.

Материалы и методы. Исходный 1-аллил-1Н-тетразол-5-тиол получали взаимодействием аллилизотиоцианата с азидом натрия. Алкилирование тетразол-тиола осуществляли анилидами хлоруксусной кислоты и хлорацетофенонами. Строение соединений доказано методом <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии.

Результаты. Путем алкилирования 1-аллил-1Н-тетразол-5-тиола синтезированы N-арил-2-(1-аллил-1Н-тетразол-5-илтио)ацетамиды и 2-(1-аллил-1Н-тетразол-5-илтио)-1-арилэтаноны. Проведен предварительный прогноз биологической активности синтезированных веществ.

Заключение. В результате проведения исследований синтезированы ацетамиды и арилэтаноны 1-аллил-1Н-тетразол-5-тиола. Прогноз фармакологической активности с использованием программы PASS позволил спланировать скрининг, направленный на выявление у синтезированных соединений противоязвенной и противовирусной активностей.

Ключевые слова: синтез, тетразол-5-тиол, алкилирование, ацетамиды.

### ВВЕДЕНИЕ

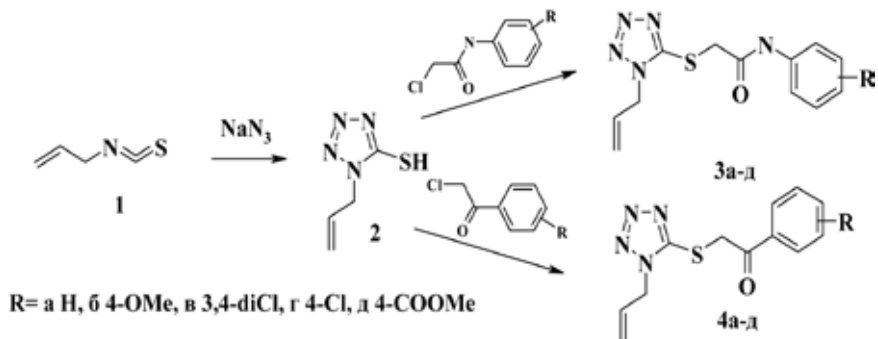
Последние десятилетия характеризуются высокими достижениями фармацевтической химии связанными с созданием новых лекарственных препаратов, включающих в качестве структурного фрагмента цикл тетразола. Среди лекарственных препаратов этого ряда по своей значимости особое место занимают: *Lozartane* – первый представитель непептидных блокаторов рецепторов ангиотензина II и *Latamoxef* - антибиотик цефалоспоринового ряда. Кроме того, среди производных тетразола выявлены вещества с выраженной противовирусной [1], противораковой [2], анальгетической и противовоспалительной [3], противогрибковой [4] и другими активностями. Изучение литературных источников свидетельствует о том, что интерес ученых к данному классу соединений возрастает. Связано это с тем, что тетразолы за редким исключением не проявляют заметной фармакологической активности и в тоже время являются устойчивыми к биологической деградации, что позволяет использовать их в качестве изостерических заместителей различных функциональных групп при разработке биологически активных субстанций.

При изучении литературных данных мы обратили внимание, что отсутствуют публикации посвященные изучению неконденсированных производных 1-аллил-1Н-тетразол-5-тиола и сведения о зависимости влияния заместителей на фармакологическую активность.

Цель исследования: синтез потенциальных биологически активных веществ производных 1-аллил-1Н-тетразол-5-тиола и прогноз их фармако-логической активности для последующего планирования и оптимизации фармакологического скрининга.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одним из наиболее распространенных и достаточно хорошо изученных способов получения тетразолтиолов является взаимодействие изотиоцианатов с азидом натрия [5]. Синтез исходного 1-аллил-1Н-тетразол-5-тиола (2) осуществлялся из аллилизотиоцианата в соответствии со схемой.



Следующим этапом наших исследований было введение фар-макофорных фрагментов в исходный тетразолтиол (2) путем его алкилирования аниламидами хлоруксусной кислоты в условиях гомогенного катализа (схема). В результате реакции были получены N-арил-2-(1-аллил-1H-тетразол-5-илтио) ацетамиды (3 а-д).

С целью дальнейшего изучения влияния амидного остатка на фармакологическую активность как алкилирующие агенты нами также были использованы и хлорацетофеноны с аналогичными заместителями в фенильном радикале. В результате реакции были выделены соответствующие 2-(1-аллил-1H-тетразол-5-илтио)-1-арил-этанолы (4 а-д).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выбранные нами стандартные условия алкилирования - взаимодействие исходных соединений в спирте с использованием водного раствора щелочи позволяют получить целевые продукты (3,4 а-д) с высокими выходами и достаточной чистоты (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики синтезированных веществ

	R	Выход, %	Т.пл., °C	Вычислено, %		Формула	Найдено, %	
				N	S		N	S
2	-	89	142-4	39,40	22,55	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S	39,45	22,50
3а	H	85	125-7	25,44	11,65	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> OS	25,49	11,60
3б	4-OMe	88	133-5	22,94	10,50	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	22,99	10,48
3в	3,4-diCl	89	146-8	20,35	9,32	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> OS	20,41	9,29
3г	4-Cl	90	161-3	22,61	10,35	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>5</sub> OS	22,61	10,35
3д	4-COOMe	79	245-7	21,01	9,62	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	21,06	9,58
4а	H	84	261-3	21,52	12,32	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	21,58	12,29
4б	4-OMe	87	182-4	19,3	11,04	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	19,33	11,00
4в	3,4-diCl	79	141-3	17,02	9,74	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS	17,09	9,70
4г	4-Cl	80	140-2	19,01	10,88	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> OS	19,09	10,81
4д	4-COOMe	78	222-4	17,60	10,07	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	17,64	10,01

Строение синтезированных соединений подтверждали с использованием  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии (таблица 2).

$^1\text{H}$  ЯМР-спектр исходного 1-аллил-1H-тетразол-5-тиола (2) характеризуется следующими сигналами протонов: в виде мультиплета в области 6,08-5,94 м.д. проявляется протон группы  $\text{CH}=\text{}$ , протоны  $=\text{CH}_2$  аллильной группы образуют однопротонные дублеты при 5,35 и 5,15 м.д., протоны метиленовой группы  $\text{NCH}_2$  дают дублет при 5,03 м.д., синглетом в длинноволновой области (14,51 м.д.) проявляется протон меркаптогруппы (табл. 2).

Таблица 2

Химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) в спектрах ЯМР $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Соединение	CON H1H, с	Ar-H, м	CH= 1H, м	=CH <sub>2</sub> , 1H, дд	NCH <sub>2</sub> , 2H, д	SCH <sub>2</sub> , 2H, с	Другие функциональные группы
2	-	-	6,08- 5,94	5,35 5,15	5,03	-	14,51 (с, 1H, SH)
3а	10,38	7,56 (д, 2H, 2,6-H) 7,32 (т, 2H, 3,5-H) 7,07 (т, 1H, 4-H)	6,08- 5,94	5,35 5,15	5,02	4,33	-
3б	10,33	8,03 (д, 2H, 3,5-H) 7,11 (д, 2H, 2,6-H)	6,08- 5,94	5,36 5,20	5,03	4,22	3,75 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
3в	10,42	8,27 (с, 1H, 2-H) 8,01 (д, 1H, 3-H) 7,88 (д, 1H, 6-H)	6,03- 5,94	5,36 5,20	5,03	4,32	-
3г	10,71	7,57 (д, 2H, 3,5-H) 7,34 (д, 2H, 2,6-H)	6,08- 5,94	5,35 5,15	5,02	4,38	-
3д	10,71	7,95 (д, 2H, 3,5-H) 7,71 (д, 2H, 2,6-H)	6,03- 5,98	5,35 5,20	5,04	4,38	3,31 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
4а	-	8,03 (д, 2H, 2,6-H) 7,70 (т, 2H, 3,5-H) 7,61 (т, 1H, 4-H)	6,08- 5,94	5,36 5,32	5,04	5,12	-
4б	-	8,03 (д, 2H, 3,5-H) 7,11 (д, 2H, 2,6-H)	6,08- 5,94	5,36 5,20	5,03	5,12	3,75 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )
4в	-	8,27 (с, 1H, 2-H) 8,01 (д, 1H, 3-H) 7,88 (д, 1H, 6-H)	6,03- 5,94	5,36 5,20	5,03	5,14	-
4г	-	7,57 (д, 2H, 3,5-H) 7,34 (д, 2H, 2,6-H)	6,08- 5,94	5,35 5,15	5,02	5,17	-
4д	-	7,95 (д, 2H, 3,5-H) 7,71 (д, 2H, 2,6-H)	6,03- 5,98	5,35 5,20	5,04	5,12	3,31 (с, 3H, OCH <sub>3</sub> )

На спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР алкилированных производных (3, 4 а-д) исчезает сигнал протона SH и появляются сигналы протонов алкильных остатков при атоме серы: синглет амидного остатка при 10,33-10,71 м.д. для соединений 3 а-д, синглет метиленовой  $\text{SCH}_2$ -группы в области 4,22-5,12 м.д. и сигналы арильных протонов, которые по интенсивности и мультиплетности соответствуют характеру и размещению заместителей (табл. 2).

Для оптимізації фармакологічного скринінга нами попередньо було проведено прогноз фармакологічної активності синтезованих сполучень з використанням програми PASS [6]. По даним комп'ютерного прогнозу в спектрі фармакологічної активності синтезованих сполучень, високою вважається ймовірність проявлення противоазвеної активності за рахунок інгібування H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів та антихелікобактерного впливу, протівовірусної та протіворакової активності.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Температури плавлення визначали капиллярним методом на приладі ПТМ (М). Спектри <sup>1</sup>H ЯМР синтезованих сполучень записані на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (ТМС).

#### 1-аллил-1H-тетразол-5-тиол (2)

Смісь 0,49 г (0,005 моля) 3-ізотіоціанатпропену (1) та 0,39 (0,006 моля) азиду натрію в 10 мл води кип'ятили з обернаним холодильником при перемішуванні до повного розчинення реагентів. Реакційну сумісь охолодили до кімнатної температури та підкисляли HCl до кислої реакції середовища. Утворений осадок фільтрували, промивали водою, сушили.

Загальна методика отримання N-арил-2-(1-аллил-1H-тетразол-5-илтіо)ацетамідів (3а-д), 2-(1-аллил-1H-тетразол-5-илтіо)-1-арил-етанонів (4а-д).

К розчину 0,28 г (0,002 моля) 1-аллил-1H-тетразол-5-тіола (2) в 20 мл етанолу приливали 20 мл водного розчину 0,002 моль КОН. К отриманій реакційній сумісь при перемішуванні приливали спиртовий розчин 0,002 моля відповідних арилхлорацетаміду або хлорацетофенону. Отриманий розчин кип'ятили з обернаним холодильником 3 год, охолодили, виливали в 200 мл води. Утворений осадок цільового продукту 3,4 фільтрували, сушили. Кристалізували з пропанолу-2 або етанолу.

### ВІСНОВКИ

- Аلكілюванням 1-аллил-1H-тетразол-5-тіола синтезовані N-арил-2-(1-аллил-1H-тетразол-5-илтіо)ацетаміди та 2-(1-аллил-1H-тетразол-5-илтіо)-1-арил-етанони, структура яких підтверджена даними елементного аналізу та <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії.
- Прогноз фармакологічної активності з використанням програми PASS дозволив спланувати скринінг, направлений на виявлення у синтезованих сполучень противоазвеної та протівовірусної активностей.

### Література

1. Muraglia E., Kinzel O. D., Laufer R. et al. Tetrazole thioacetanilides: Potent non-nucleoside inhibitors of WT HIV reverse transcriptase and its K103N mutant. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16: 2748-2752.
2. El-Sayed W.A., El-Kosy S.M., Emselm Nahar H.M. et al. Anticancer activity of new (tetrazol-5-yl)methylindole derivatives and their acyclic c-nucleoside analogs. *Acta Pol. Pharm.* 2012, 69 (4): 669-677.
3. Pol R.K., Yasmin H., Nahar L. et al. Synthesis of 5,6-dichloroindan-1-acids and their tetrazolyl derivatives as analgesic and anti-inflammatory agents. *Med. Chem.* 2012, 8 (5): 874-872.

4. Dhayanithi V., Syed S. S., Kumaran K. et al. Synthesis of selected 5-thio-substituted tetrazole derivatives and evaluation of their antibacterial antifungal activities. J. Serb. Chem. Soc. 2011, 76 (2): 165-175.

5. Pokhodylo N.T., Obushak N.D. Synthesis of 6-(5-sulfanyl-1H-tetrazol-1-yl)-2H-chromen-2-one and 5-methyl-1-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid. Russ. J. Org. Chem. 2010, 46 (11): 1748-1749.

6. [ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html](http://ibmc.msk.ru/PASS/PASSASS.html)

Саад Хайдар, Г.І. Северіна, В.А. Георгіянц

## Синтез та прогноз фармакологічної активності похідних 1-алліл-1H-тетразол-5-тіолу

Національний фармацевтичний університет, Харків

Вступ. За останні десятиріччя були створені нові лікарські засоби, які включають в якості структурного фрагменту цикл тетразолу. Однак, відсутні дані щодо вивчення неконденсованих аллілзаміщених похідних тетразолу і залежності впливу замісників на фармакологічну активність.

Мета. Синтез потенційних біологічно активних речовин похідних 1-алліл-1H-тетразол-5-тіолу і прогноз їх фармакологічної активності.

Матеріали та методи. Вихідний 1-алліл-1H-тетразол-5-тіол отримали взаємодією аллілізотіоціанату з азидом натрію. Алкілювання тетразолтіолу здійснювали анілідами хлорацетатної кислоти и хлорацетофенонами. Будову сполук доведено методом <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії.

Результати. Шляхом алкілювання 1-алліл-1H-тетразол-5-тіолу синтезовані N-арил-2-(1-алліл-1H-тетразол-5-ілтіо)ацетаміди та 2-(1-алліл-1H-тетразол-5-ілтіо)-1-арилетанони. Здійснено попередній прогноз біологічної активності синтезованих речовин.

Висновок. В результаті проведених досліджень синтезовані ацетаміди та арилетанони 1-алліл-1H-тетразол-5-тіолу. Прогноз фармакологічної активності з використанням програми PASS дозволив спланувати скринінг, направлений на виявлення у синтезованих сполук противиразкової та противірусної активності.

Ключові слова: синтез, тетразол-5-тіол, алкілювання, ацетаміди.

Saad Haydar, A.I. Severina, V.A. Heorhiyants

## Synthesis and prediction of pharmacological activity of 1-allyl-1H-tetrazole-5-thiole derivatives

Kharkiv National Pharmaceutical University

Introduction. Over the last decade the new drugs that contain a tetrazole ring as a structural fragment have been created. However, the information that concerns studying of uncondensed allylsubstituted tetrazole derivatives and the dependence of influence of substituents on the pharmacological activity is absent.

Purpose. Synthesis of potential biologically active derivatives of 1-allyl-1H-tetrazole-5-thiole and prognosis of their pharmacological activity.

Materials and methods. Initial 1-allyl-1H-tetrazole-5-thiole was obtained by interaction of allylisothiocyanate with sodium azide. Alkylation of tetrazolthiole was carried out with anilides of chloroacetic acid and chloroacetophenones. The structure of compounds was confirmed by <sup>1</sup>H NMR-spectroscopy.

Results. N-aryl-4-2-(1-allyl-1H-tetrazole-5-ylthio)acetamides and 2-(1-allyl-1H-tetrazole-5-ylthio)-1-arylethanone by alkylation of 1-allyl-1H-tetrazole-5-thiole have been synthesized. The preliminary prognosis of biological activity of substances was carried out.

Conclusion. As the result of our research acetamides and arylethanone have been synthesized. Prediction of pharmacological activity using PASS program allowed planning screening directed to determination of anti-ulcerogenic and antiviral activity of synthesized compounds.

Key words: synthesis, tetrazole-5-thiole, alkylation, acetamides.

© Л. П. САВЧЕНКО, 2013

Л. П. Савченко

### ОЦІНКА НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ПРИГОТУВАННЯ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Охарактеризовано необхідність проведення валідації технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських форм (МЛФ) аптечного виготовлення з огляду на вимоги сучасної нормативної бази.

Мета. Провести розрахунок невизначеності приготування МЛФ аптечного виготовлення, оцінку відповідності отриманих даних вимогам Наказу МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. А також порівняння вимог Наказу МОЗУ № 812 з вимогами ДФУ до якості МЛФ, виготовлених *ex tempore*.

Матеріали та методи. Для розрахунку невизначеності використані статистичні методи обробки даних. Об'єкт дослідження – МЛФ аптечного виготовлення.

Результати. Розрахована невизначеність приготування більше 40 МЛФ аптечного виготовлення. Отримані дані порівняні з вимогами Наказу № 812 МОЗ України до відхилень в загальній масі мазей, виготовлених *ex tempore*. Проаналізована відповідність вимогам даного наказу при фасуванні МЛФ на окремі одиниці з різною загальною масою.

Висновки. Встановлено, що майже всі досліджувані МЛФ відповідають вимогам Наказу № 812 МОЗ України. Показано, що величина невизначеності приготування МЛФ залежить від маси окремих інгредієнтів, які входять до їх складу.

Ключові слова: м'які лікарські форми, аптечне виготовлення, невизначеність приготування.

#### ВСТУП

На зарубіжних та вітчизняних фармацевтичних підприємствах з кожним днем все більше впроваджується практика валідації технологічного процесу. Вона є основною з ключових умов впровадження вимог належної виробничої практики (GMP), виконання стандартів якої є обов'язковим для реєстрації лікарських препаратів у всьому світі та в Україні. Процедури організації та проведення валідації відображають основні принципи GMP (планування процесу, його чітке виконання та документальне відображення всіх стадій виробництва) [1]. Проведення валідації процесу виробництва дозволяє провести оцінку ризиків для якості готового продукту. При її проведенні у відповідності з концепцією GMP контроль якості переноситься з контролю якості готового продукту на контроль якості самого процесу виробництва [1, 2]. Важливості проведення валідації технологічного процесу, основним його етапам присвячені багато як вітчизняних, так і зарубіжних літературних джерел [7, 8].