

**Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет**

**ЧАЛЕНКО НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА**

УДК 615.322:583.952.62:001.896.5

**МОЛЕКУЛЯРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ НЕСТЕРОЇДНИХ  
ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ РІЗНИХ ХІМІЧНИХ ГРУП**

**15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук**

**Харків – 2020**

Дисертацією є рукопис.

Дисертація виконана у Національному фармацевтичному університеті  
Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий  
керівник:**

докторка фармацевтичних наук, професорка  
**СИРОВА ГАННА ОЛЕГІВНА**  
Харківський національний медичний університет,  
завідувач кафедри медичної та біоорганічної хімії

**Офіційні опоненти:**

доктор фармацевтичних наук, професор  
**КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ**  
Запорізький державний медичний університет  
завідувач кафедри органічної та біоорганічної хімії  
доктор хімічних наук, професор

доктор хімічних наук, професор  
**КОВАЛЕНКО СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ**  
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна  
професор кафедри органічної хімії

Захист відбудеться «29» вересня 2020 р. о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4)

Автореферат розісланий «28» серпня 2020 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професорка

В. А. Георгіянци

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Пошук нових біологічно активних речовин (БАР) і створення на їх основі ефективних лікарських засобів складає одну з основних задач сучасної фармації і медицини. Запалення, як типовий патологічний процес лежить в основі більшості патологічних процесів та викликає понад 70 % відомих захворювань людини (Свінцицький А. С., Козак Н. П., Барабанчик О. В., 2018 р.). На теперішній час існує великий асортимент сучасних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), які використовують для лікування зазначеної патології (Яременко О. Б., Федьков Д. Л., 2014 р.). Але існуючий великий асортимент протизапальних засобів не вирішує проблему успішного лікування запальних захворювань та їх рецидивів, тому що їх використання ускладнює велика кількість небажаних ефектів (Кашуба О. В., 2015 р.). Незважаючи на насиченість фармацевтичного ринку України препаратами груп НПЗЗ, пошук нових безпечних протизапальних засобів на сьогодні лишається актуальним (А. А. Котвіцька, В. Г. Костюк, 2016 р.).

Серед різних класів органічних сполук важлива роль належить похідним 1,2,4-тріазолу. Вони мають значний синтетичний і фармакологічний потенціал і широко вивчаються українськими та зарубіжними науковцями (S. V. Shishkina, V. N. Baumer, O. V. Khromileva, L. I. Kucherenko, I. A. Mazur). Як свідчать літературні дані за останні роки, серед 4-R-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів знайдені речовини з анальгетичною та протизапальною активністю, що висвітлено в роботах вітчизняних (О. І. Панасенка, Є. Г. Книша) та закордонних вчених (J. V. Polya, A. Kumar). Отже, вивчення синтетичних методів одержання нових структур в ряду похідних 1,2,4-тріазолу, їх фізичних, фізико-хімічних і протизапальної активності може стати підґрунтям для розширення спектру фармакологічної активності нових синтезованих похідних в цьому ряду та становить значний інтерес, як з фундаментальної, так і з прикладної точки зору розвитку фармацевтичної хімії та фармації в цілому. Тим більш, вельми доцільним є пошук речовин з поліпшеною фармакологічною активністю та підвищеною безпечністю, які стануть основою для створення оригінальних лікарських засобів.

В останні роки одним з провідних напрямків пошуку БАР є вивчення порожнинних молекул – каліксаренів, що обумовлено перспективами їх застосування як складових систем доставки лікарських препаратів (Н. О. Мчедлов-Петросян, Л. Н. Богданова, В. И. Кальченко, А. N. Lazar, Da Silva E.). Тому ми вважаємо, що створення на їх основі кон'югатів з НПЗЗ з метою покращення фармакодинамічних характеристик актуальним і доцільним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**  
Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи НФаУ за темою «Молекулярний дизайн і цілеспрямований синтез нових біологічно активних органічних речовин та їх фокусованих комбінаторних бібліотек» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000944), «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі

синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (№ державної реєстрації 0114U000943).

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційного дослідження було моделювання структур і цілеспрямований синтез потенційних НПЗЗ на основі 4-аміно-5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів і ди- та тетраамінокалікс[4]аренів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати літературні джерела стосовно синтетичного і біологічного потенціалу 4-аміно-5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів і ди- та тетраамінокалікс[4]аренів та провести відбір базових структур, що є найбільш перспективними для модифікації і одержання нових БАР;

- визначити оптимальні напрямки структурної модифікації і змоделювати на основі базових структур нові похідні, для яких провести віртуальний скринінг та відібрати для синтетичних досліджень сполуки з найбільшою прогнозованою протизапальною активністю;

- синтезувати вихідні сполуки 4-аміно-5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони, запропонувати оптимальні умови їх алкілювання анілідами хлороцтової кислоти та одержати ряд (4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів;

- здійснити модифікацію аміногрупи у синтезованих речовинах – у пірольній залишок конденсацією Пааля-Кнорра;

- розробити методики синтезу вихідних ди- та тетраамінокалікс[4]аренів та їх кон'югатів з відомими НПЗЗ, дослідити фізико-хімічні властивості одержаних сполук, підтвердити їх структуру і чистоту за допомогою спектральних і хроматографічних методів аналізу;

- провести дослідження антиексудативної та аналгетичної активності синтезованих сполук та зробити висновки щодо залежності «хімічна структура – фармакологічна активність»;

- відібрати найбільш перспективні біологічно активні сполуки протизапальної дії та рекомендувати їх для подальших поглиблених досліджень з перспективою впровадження у медичну та фармацевтичну практику. Обґрунтувати вибір «сполуки – лідера».

*Об'єкт дослідження* - молекулярне моделювання та спрямований синтез потенційних НПЗЗ.

*Предмет дослідження.* Вибір базових структур 4-аміно-5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів і ди- та тетраамінокалікс[4]аренів для подальшої модифікації з метою спрямованого синтезу на їх основі БАР протизапальної дії. Прогноз потенційної фармакологічної активності та докінгові дослідження, методи синтезу, встановлення будови та чистоти синтезованих (4-аміно(1*H*-пірол-1-іл)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів та кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з НПЗЗ, їх хімічні, фізико-хімічні та біологічні (антиексудативна та аналгетична) властивості. Планування та аналіз результатів фармакологічного скринінгу, закономірності зв'язку «структура-активність».

**Методи дослідження.** Молекулярне моделювання досліджуваних сполук проводилось методом молекулярної механіки та напівемпіричними квантово-

хімічними методами з використанням програмного пакету HyperChem 8. Комп'ютерний прогноз активності (токсичності) здійснювався з використанням програм PASS-on line (GUSAR-on line), докінгові дослідження – програми SCIGRESS (ліцензія 742F6852C191). При виконанні дисертаційної роботи використані методи традиційного та ультразвукового органічного синтезу; фізико-хімічні методи застосовані для доведення хімічної будови, індивідуальності та ступеня чистоти синтезованих сполук (елементний аналіз, ІЧ-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, хроматографічні методи, квантово-хімічні розрахунки). За допомогою фармакологічних методів дослідження визначали антиексудативну (АеА) та аналгетичну (АнА) дію на моделі формалінового набряку у щурів. Обробку даних з метою обчислення статистичної значимості відмінностей одержаних результатів, встановлення закономірностей «хімічна будова – фармакологічна дія», обґрунтування вибору «сполук – лідерів» здійснювали загально-прийнятими методами статистики.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Наукова новизна роботи зумовлена розробкою наукового напрямку хімічної модифікації 4-аміно-5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів і ди- та тетрааміно-калікс[4]аренів та продуктів їх хімічних перетворень для цілей медичної та фармацевтичної хімії. Вперше за допомогою класичних та удосконалених методів синтезу одержано 73 неописані у літературі сполуки з груп (4-аміно(1*H*-пірол-1-іл)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів і кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з НПЗЗ. Встановлено основні фізичні, фізико-хімічні характеристики одержаних речовин. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням ІЧ-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, елементного аналізу. Вперше досліджено і експериментально доведено доцільність використання ультразвукового синтезу для підвищення виходів даного ряду сполук. Уперше досліджено антиексудативні та аналгетичні властивості синтезованих сполук.

За результатами фармакологічного скринінгу виявлено 15 «сполук-хітів» з протизапальною активністю з групи (4-аміно(1*H*-пірол-1-іл)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів та один кон'югат ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з НПЗЗ. Перспективність наукових досліджень підтверджується 4 патентами України на корисну модель (пат. України 117980 «Застосування тетраамідокалікс[4]аренів з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти як засобу з аналгетичною активністю»; пат. України 119306 «5,11,17,23-тетра(п-ациламідо)-25,26,27,28-тетраалкокси-калікс[4]арени з біофорними фрагментами 2,4-дихлорбензойної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти»; пат. України 125361 «Застосування тетраамідокалікс [4]аренів з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти як засобу з антиексудативною активністю»; пат. України 137528 «Похідні 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазолацетамідів, які проявляють анальгетичну та антиексудативну активність».

За результатами фармакологічного скринінгу запропоновано для подальших фармакологічних випробувань 3 нові «сполуки-лідери».

Встановлені закономірності зв'язку «хімічна будова – антиексудативна та анальгетична активність» в ряду синтезованих похідних. На основі SAR-аналізу запропоновано рекомендації щодо раціонального дизайну НПЗЗ в групі (4-аміно(1*H*-пірол-1-іл)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Проведені синтетичні дослідження та вивчення фізико-хімічних властивостей (4-аміно(1*H*-пірол-1-іл)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетанілідів і кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з НПЗЗ важливі для теорії та практики органічного синтезу. Запропоновані оптимальні методи синтезу, на основі яких за розробленими препаративними методиками здійснено синтез нових груп біологічно активних речовин – ацетанілідних похідних 4-аміно-5-(піридин-2(3,4)-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону; 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-ацетанілідів; 4-(1*H*-пірол-1-ільних) похідних 4-аміно-5-(піридин-2(3,4)-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону та 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-ацетанілідів; кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з відомими НПЗЗ різної хімічної будови. Результати фізико-хімічних досліджень, квантово-хімічних розрахунків, фармакологічного скринінгу, SAR-аналізу можуть бути використані науковцями для подальшого пошуку нових біологічно активних субстанцій протизапальної дії.

За результатами проведених досліджень оформлено інформаційний лист про нововведення в галузі охорони здоров'я: № 151-2019 «Інноваційні перспективи використання похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол(4*H*)-3-іл-тіоацетамідів для створення засобів з антиексудативною та анальгетичною активностями».

Результати наукових досліджень впроваджено в науково-дослідну і науково-педагогічну роботу кафедр органічної хімії, неорганічної хімії НФаУ, кафедри біологічної та біоорганічної хімії УМСА, кафедри медичної хімії НМУ ім. О. О. Богомольця, кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії НМУ ім. О. О. Богомольця, кафедри фармацевтичної хімії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, що підтверджено відповідними актами впровадження.

### **Особистий внесок здобувача**

При виконанні дисертаційних досліджень автором разом з науковим керівником визначено стратегію та тактику проведення експерименту, визначено мету та основні завдання дослідження. Дисертантом самостійно проаналізовано сучасну наукову літературу щодо методів синтезу та фармакологічної активності похідних 4-аміно-5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів і кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів, на основі чого обрано базові структури для подальшої хімічної модифікації та визначено напрямки цієї модифікації. Дисертантом розроблено та апробовано всі синтетичні методики, наведені у дисертації та синтезовано переважну більшість описаних в експериментальній частині речовин традиційним способом та з застосуванням ультразвукового синтезу, інтерпретовано та узагальнено дані фізико-хімічних досліджень, здійснено *in silico* дослідження для планування фармакологічних випробовувань та за результатами біологічного скринінгу визначено

закономірності залежності «структура-активність» в ряду синтезованих речовин і обрано «сполуки-лідери».<sup>1</sup>

### **Апробація результатів дисертації**

Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях: VI національному конгресі з біоетики з міжнародною участю (м. Київ, 27–30 вересня 2016 р.); VIII національному з'їзді фармацевтів України «Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи» (м. Харків, 13–16 вересня 2016 р.); Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 105-річчю пам'яті В. К. Високовича «Біоетика та біобезпека: мультидисциплінарні аспекти», (м. Харків, 23–24 травня 2017 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної хімії» (м. Миколаїв, 20–22 квітня 2017 р.); Xth International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists, Ukraine (24–26 may 2017); IV міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (м. Алмата, 20–21 квітня 2017 р.); LXXI Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017» (м. Мінськ, 2017 р.); II Міжнародній наук.-практ. конф. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 28–29 березня 2018 р.); Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народж. д-ра фарм. наук, проф. О. М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (м. Харків, 12–13 квітня 2018 р.); Міжнародній наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії» (м. Харків, 11–12 квітня 2019 р.); Міжвузівській наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з міжнародною участю «Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів» (м. Харків, 5–6 квітня 2019 р.).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи опубліковано в 22 наукових роботах, серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях (у т.ч. за кордоном – у наукометричній базі Scopus), 4 патенти України на корисну модель, 1 інформаційний лист, 11 тез доповідей на науково-практичних конференціях різного рівня.

---

<sup>1</sup> Автор висловлює особливу подяку д-ру хім. наук, проф. Кальченко В. І., канд. хім. наук, ст. наук. співроб. Р. В. Родіку за співпрацю по синтезу кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з відомими НПЗЗ різної хімічної структури, чл.-кор. НАН та НАМН України, д-ру мед. наук, проф. І. С. Чекману за співпрацю та обговорення деяких результатів дослідження, д-р фарм. наук, проф. Демченко А. М. за співпрацю по синтезу похідних 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів і обговорення результатів, д-ру фарм. наук, проф. Безуглому П. А. за співпрацю і обговорення деяких результатів дослідження, д-ру фарм. наук Левітіну Є. Я. за співпрацю з 2,4-дихлорбензойною кислотою, канд. фарм. наук, доц. Северіній А. І. за консультативну допомогу при проведенні досліджень *in silico*.

## **Обсяг та структура дисертації**

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літературних даних, експериментальної частини (4 розділів), обговорення результатів дослідження, висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 169 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 23 таблицями, 45 рисунками. Список використаних джерел містить 173 найменування, з них 95 кирилицею та 78 латиницею.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

У **вступі** розкрито актуальність, сформульовано мету і завдання дослідження, відображено наукову новизну, показано практичну цінність одержаних результатів.

### **Розділ 1. Перспективи створення нових вітчизняних протизапальних лікарських засобів з протибольовою дією на основі похідних 2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону та ди- і тетраамінокаліксаренів (огляд літератури)**

Перший розділ містить систематизовані дані огляду наявної у літературно-патентних джерелах інформації щодо запалення, як типового патологічного процесу та його фармакотерапії. З метою вибору напрямку досліджень та формування базових структур в огляді літератури проаналізовано сучасний асортимент, наведено класифікацію та механізми дії відомих НПЗЗ.

Обґрунтовано вибір похідних 1,2,4-тріазолу, каліксаренів та їх кон'югатів як об'єктів синтетичних досліджень та визначені перспективи використання їх у фармакокорекції запалення, що зумовило вибір тематики експериментальних досліджень. В розділі представлено також дані стосовно біологічної активності, методів синтезу та фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, каліксаренів та їх кон'югатів. Проаналізовані та систематизовані синтетичні підходи до одержання та хімічної модифікації заміщених 1,2,4-тріазолів з метою вибору раціональних методик для одержання цільових S-алкільованих похідних. Широкий спектр фармакологічної активності та перспектива практичного застосування в медицині та фармації стала безперечним обґрунтуванням для подальших досліджень сполук зазначеного класу.

### **Розділ 2. Обґрунтування вибору об'єктів дослідження, планування експерименту та синтез напівпродуктів**

Згідно алгоритму молекулярного моделювання, першим етапом роботи є створення віртуальної бази гіпотетичних структур. Наведені в огляді літератури дані створили передумови для вибору 5-гетерилзаміщених 4-аміно-3-тіо-4H-1,2,4-тріазолів як базових структур для проведення комп'ютерного скринінгу. Нами заплановані 10 груп гіпотетичних похідних 2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів з піридин-2(3,4-)-ільним та фурил-2-ільним замісниками у положенні 5, 1H-пірольним та ариліденанілідним замісниками у положенні 4 (6 груп) та їх S-алкільованих похідних (4 групи). Запропоновано і опрацьовано стратегію раціональних підходів до пошуку селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ), як потенційних протизапальних засобів, яка базується на використанні *in silico* досліджень. Етапи дослідження наведено на рис. 1.





Рис. 1 Дизайн експериментальних досліджень

З метою оптимізації спрямованого пошуку інгібіторів ЦОГ-2 як потенційних протизапальних засобів і обґрунтування доцільності проведення експериментального скринінгу запланованих сполук на протизапальну активність були проведені «PASS – *on line*» прогноз та молекулярний докінг. Докінгові дослідження визначеної вибірки похідних проведено методом гнучкого молекулярного докінгу у активну зону ферменту ЦОГ-2. Кристалографічні моделі ЦОГ-2 одержано із Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) протеїн (PDB ID: 6COX) та протеїн (PDB ID: 1CX2). Генерування 3D-структури запланованих речовин та їх оптимізація були проведені з використанням методу молекулярної механіки (ММ+) та напівемпіричного квантово-механічного методу (рис. 2). Об'єктами дослідження стали похідні 2-(4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіо)-*N*-ацетанілідів, 2-(4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіо)-*N*-ацетанілідів та їх пірольних похідних, 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-ацетанілідів та їх пірольних похідних, а також інгібітори ЦОГ (Целекоксиб, Диклофенак натрію, Аспірин).

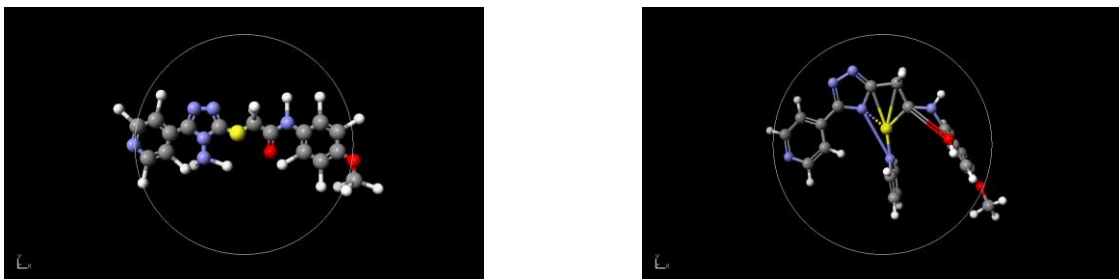


Рис. 2 Генерування 3D-структур запланованих речовин та їх оптимізація

У результаті проведення докінгових досліджень одержано значення скорингових функцій Consensus, які оцінюють певні характеристики комплексу ліганд-протеїн та вірогідність бути потенційними агоністами/антагоністами

обраної біологічної мішені. Величини скорингових функцій майже для всіх сполук у комплексах з ферментом ЦОГ-2 перевищують величини цих функцій для аспірину та диклофенаку натрію. Для однієї групи середні значення скорингових функцій перевищують значення для целекоксибу. На основі отриманих даних встановлено, що вищим рівнем розрахованої афінності до усіх досліджуваних мішеней в порівнянні з іншими групами сполук, характеризуються 2-(4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіо)-*N*-ацетаніліди та їх пірольні похідні. Їх значення афінності співмірні з класичними агоністами, що відкриває можливість ідентифікації нових агоністів рецепторів. Серед досліджуваних сполук 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетамід характеризується найнижчим вирахованим значенням афінності. Візуалізація результатів докінгу для найбільш перспективної сполуки представлена на рис 3. На основі результатів проведеного *PASS on line* прогнозу та молекулярного докінгу сформовано рейтинг та відібрано групи сполук перспективних інгібіторів ЦОГ-2 за результатами обох розрахункових програм. Отримані дані є аргументом для синтезу та вивчення протизапальної активності для обраних груп сполук.

Наступним етапом роботи був пошук шляхів синтезу сполук перспективних рядів, якому передувало отримання напівпродуктів.

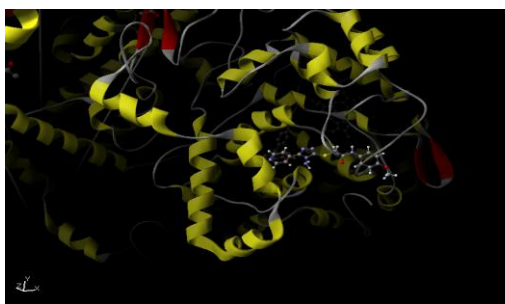
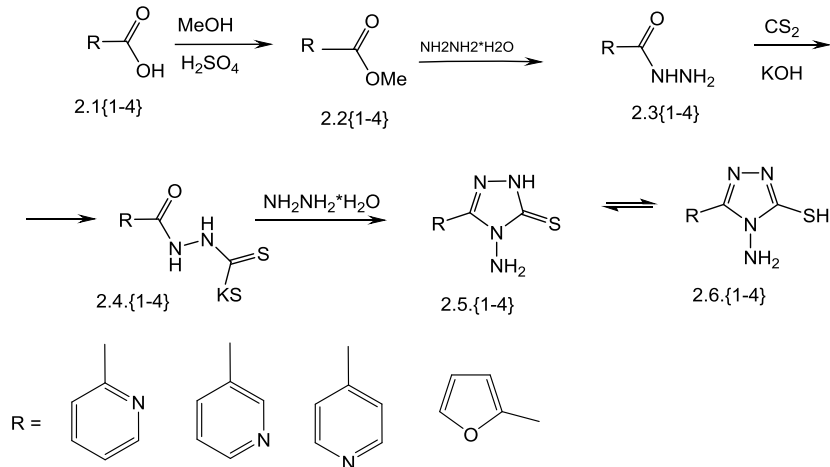


Рис. 3 Перспективна сполука в активному сайті протеїну (кристалографічна модель 1CX2)

### **Синтез напівпродуктів 4-аміно-5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів**

З метою синтезу цільових інтермедіатів як вихідні речовини використовували піридин-2(3,4)- та фурил-2-карбонові кислоти (2.1). На першій стадії в умовах реакції естерифікації, були одержані метилові естери (2.2) цих кислот, які в подальшому піддавали гідразінолізу. Одержані гідразиди піридин-2(3,4)- та фурил-2-карбонових кислот (2.3) при взаємодії з дисульфідом карбону в лужному середовищі утворювали відповідні дитіокарбазинати (2.4). Конденсація останніх з гідразин гідратом призвела до утворення цільових продуктів 4-аміно-5-(піридиніл-2(3,4)- та 4-аміно-5-(фурил-2)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.5, схема 1).

Синтезовані продукти реакції теоретично можуть існувати у двох таутомерних формах: тіонній 2.5 {1-4} та тіольній 2.6 {1-4}. Будову одержаних 4-аміно-3-тіо-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазолів доведено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії. З метою підвищення виходів цільових інтермедіатів були змінені умови їх одержання та здійснений синтез під дією мікрохвильового випромінювання. Сполуки, одержані за різними методиками, не дають депресії температури плавлення. Виходи продуктів реакції при використанні мікрохвильового випромінювання були на 10 % вищими у порівнянні з виходами сполук, що одержані традиційним органічним синтезом.

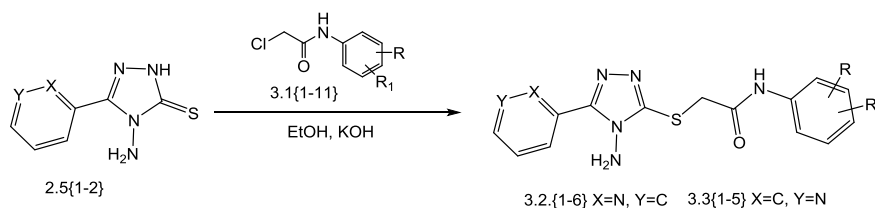


Другим напрямком пошуку нових БАР протизапальної дії було заплановано створення супрамолекулярних структур на платформі ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з відомими НПЗЗ різної хімічної будови, а саме: мефенаміною кислотою, ібупрофеном, 2,4-дихлорбензойною кислотою. Розроблені препаративні методики та синтезовані напівпродукти ди- та тетраамінокалікс[4]арени. Розроблені методики синтезу вихідних сполук ди- та тетраамінокалікс[4]аренів.

### Розділ 3. Синтез та фізико-хімічні властивості 4-аміно-(1*H*-пірол-1-іл)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетанілідів, ди- та тетраамінокалікс[4]аренів та їх кон'югатів з відомими НПЗЗ

Третій розділ присвячений синтезу цільових продуктів 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетанілідів. Модифікацію одержаних 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазоло-3-тіонів **2.5{1-2}** здійснювали шляхом їх алкілування заміщеними  $\alpha$ -хлорацетанілідами у середовищі етилового спирту у присутності КОН (схема 2).

Схема 2



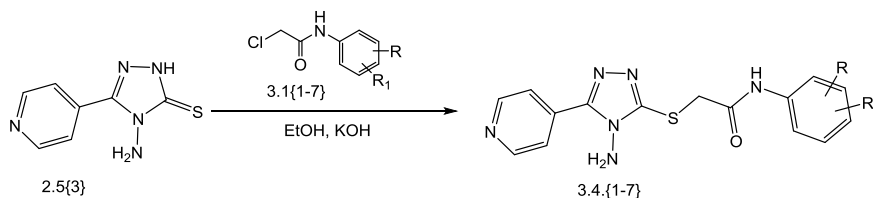
Сполука	3.2.{1}	3.2.{2}	3.2.{3}	3.2.{4}	3.2.{5}	3.2.{6}	3.3.{1}	3.3.{2}	3.3.{3}	3.3.{4}	3.3.{5}
R	4-Me	4-Cl	3-CF <sub>3</sub>	3-Cl	3-Cl	3-Cl	3-CF <sub>3</sub>	2-Cl	2-Cl	4-COOEt	H
R <sub>1</sub>	H	H	H	5-Cl	H	4-F	4-Cl	3-Cl	6-Cl	H	H

**Примітка.** \*Нумерація сполук відповідає нумерації в дисертаційній роботі

З метою додаткового підтвердження напрямку перебігу реакції взаємодії 4-аміно-5-*R*-3-тіо-4*H*-1,2,4-тріазолів та заміщених  $\alpha$ -хлорацетанілідів проведені квантово-хімічні розрахунки електронної густини на атомах вихідних сполук на прикладі 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.5{3}). Дані розрахунків свідчать, що найбільшу електронегативність в молекулі сполуки 2.5{3} має атом Сульфуру (-0.766661). Таким чином, емпіричний розрахунок електронегативності підтверджує ймовірність направленості

взаємодії вихідних сполук при проходженні реакції алкілювання виключно за атомом Сульфуру з утворенням *S*-алкільованих похідних. Модифікацію сполуки 2.5{3} також здійснювали шляхом його алкілювання  $\alpha$ -хлорацетанілідами за вищезазначених умов (схема. 3).

Схема 3



Сполука	3.4.{1}	3.4.{2}	3.4.{3}	3.4.{4}	3.4.{5}	3.4.{6}	3.4.{7}
R	4-OMe	3-Cl	4-Bu	H	4-NO <sub>2</sub>	3-COMe	3-OMe
R <sub>1</sub>	H	5-Cl	H	H	H	H	4-OMe

Після кристалізації з етилового спирту синтезовані сполуки являють собою білі або світло-жовті кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення. Варто відзначити, що в порівнянні з <sup>1</sup>H ЯМР спектрами вихідних сполук, на <sup>1</sup>H ЯМР спектрах *S*-алкільованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів відсутній сигнал протона *NH*-групи в слабкому полі (13,62 м.ч.), що свідчить про успішне проходження реакції алкілювання.

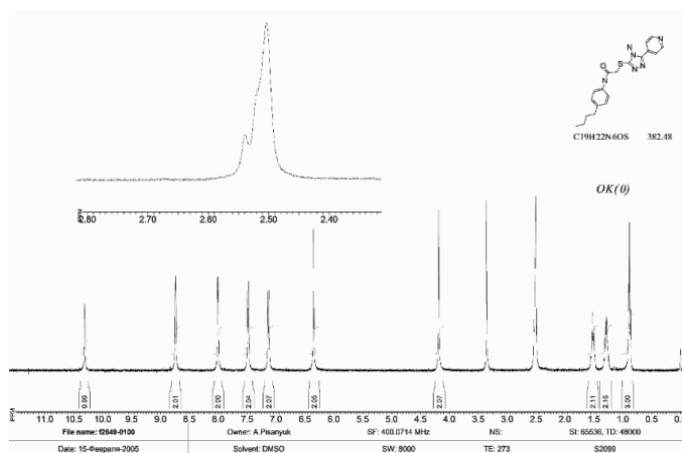
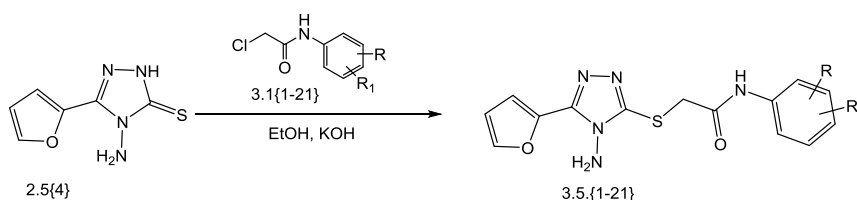


Рис. 4 <sup>1</sup>H ЯМР-спектр *N*-(4-бутил-феніл)-2-([4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо)ацетаміду 3.4.{3}

Модифікацію одержаного 4-аміно-5-(фурил-2-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.5.{4}) здійснювали шляхом його алкілювання заміщеними  $\alpha$ -хлорацетанілідами 3.1. {1-21} в аналогічних умовах (схема 4).

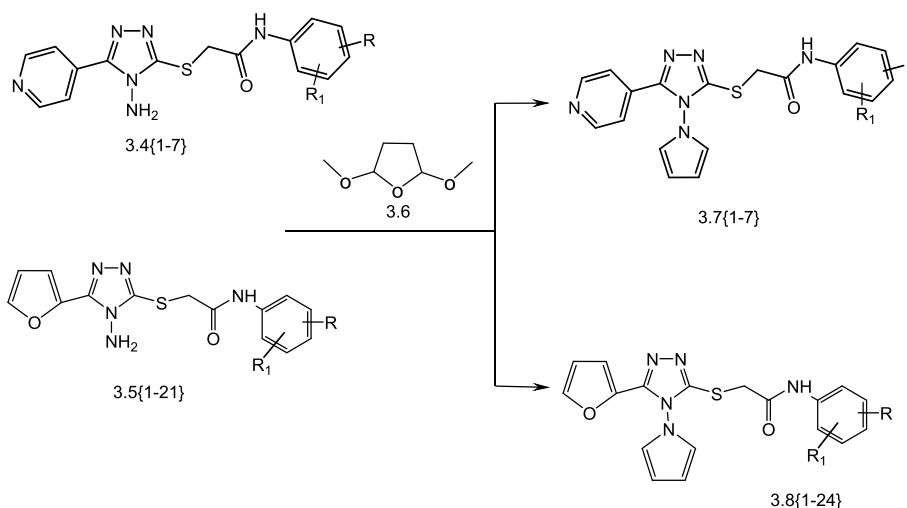
Схема 4



Сполука	3.5.{1}	3.5.{2}	3.5.{3}	3.5.{4}	3.5.{5}	3.5.{6}	3.5.{7}	3.5.{8}	3.5.{9}	3.5.{10}	3.5.{11}
R	3-Cl	2-Me	H	3-Me	3-Cl	H	3-Cl	2-Cl	H	H	H
R <sub>1</sub>	H	3-Cl	3-F	4-Me	4-Cl	4-F	4-Me	5-CF <sub>3</sub>	4-Cl	3-CF <sub>3</sub>	4-OMe
Сполука	3.5.{12}	3.5.{13}	3.5.{14}	3.5.{15}	3.5.{16}	3.5.{17}	3.5.{18}	3.5.{19}	3.5.{20}	3.5.{21}	
R	H	H	H	H	H	H	H	H	H	2-Cl	
R <sub>1</sub>	H	4-Bu	4-OEt	2-COOEt	4-Et	4-COOEt	3-COMe	4-NO <sub>2</sub>	3-OMe	4-Cl	

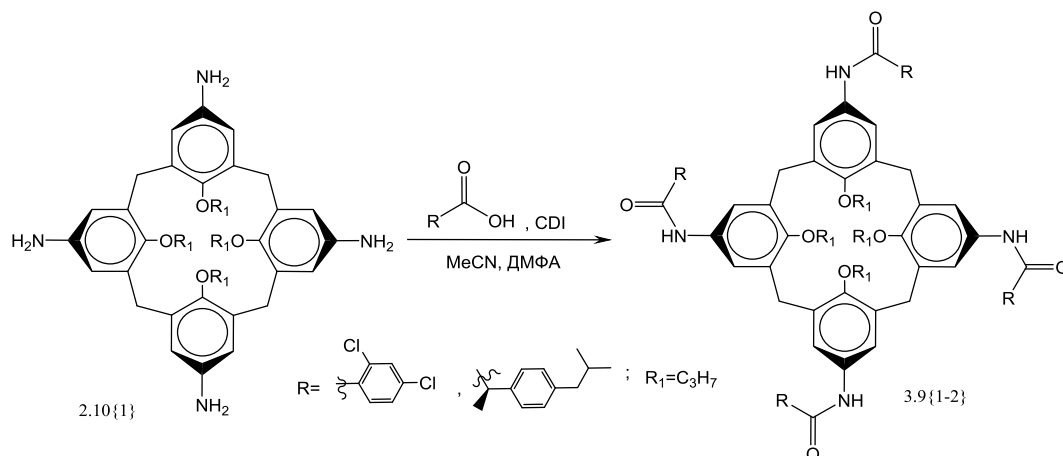
З метою введення в молекулу додаткового фрагмента - фармакофору, а також встановлення впливу замісників в 4 положенні 1,2,4-тріазольного циклу на протизапальну активність, нами була модифікована структура 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазоло-3-іл-тіоацетанлідів шляхом перетворення аміногрупи на пірольний залишок. Підібрано оптимальні умови і здійснено модифікацію аміногрупи у пірольний залишок конденсацією Пааля-Кнорра в синтезованих 2-((4-аміно-5-(фурил-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)- (3.4) та 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)- (3.5) -*N*-ацетамидах (схема 5). Проведені хроматомас-спектрометричні дослідження виявили наявність лише одного хроматографічного піку і тим самим підтвердили, що досліджувана реакція перебігає за одним напрямком. Будову синтезованих речовин 3.7.{1-7} та 3.8.{1-24} доведено даними елементного аналізу, ІЧ-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

Схема 5



Сполука	<b>3.7.{1}</b>	<b>3.7.{2}</b>	<b>3.7.{3}</b>	<b>3.7.{4}</b>	<b>3.7.{5}</b>	<b>3.7.{6}</b>	<b>3.7.{7}</b>					
R	4-OMe	3-Cl	4-Bu	H	4-NO <sub>2</sub>	3-COMe	3-OMe					
R <sub>1</sub>	H	5-Cl	H	H	H	H	4-OMe					
Сполука	<b>3.8.{1}</b>	<b>3.8.{2}</b>	<b>3.8.{3}</b>	<b>3.8.{4}</b>	<b>3.8.{5}</b>	<b>3.8.{6}</b>	<b>3.8.{7}</b>	<b>3.8.{8}</b>	<b>3.8.{9}</b>	<b>3.8.{10}</b>	<b>3.8.{11}</b>	<b>3.8.{12}</b>
R	3-Me	3-Cl	4-F	3-Cl	2-Cl	4-Cl	4-OMe	4-Bu	4-OEt	4-Et	4-NO <sub>2</sub>	3-OMe
R <sub>1</sub>	H		H			H	H	H	H	H	H	H
Сполука	<b>3.8.{13}</b>	<b>3.8.{14}</b>	<b>3.8.{15}</b>	<b>3.8.{16}</b>	<b>3.8.{17}</b>	<b>3.8.{18}</b>	<b>3.8.{19}</b>	<b>3.8.{20}</b>	<b>3.8.{21}</b>	<b>3.8.{22}</b>	<b>3.8.{23}</b>	<b>3.8.{24}</b>
R	4-Me	2-Me	2-Me	2-Cl	3-Me	3-Me	2-Et	2-Me	2-OEt	2-OMe	2-Me	3-CF <sub>3</sub>
R <sub>1</sub>	H	5-Cl	4-Me	5-Cl	5-Me	H	H	4-Me; 6-Me	H	5-Cl	6-Me	4-Cl

Хімічне приєднання фармакофорних груп до макроциклічної каліксаренової платформи в багатьох випадках призводить до синергічного ефекту, в результаті якого відбувається різке зростання біологічної активності молекулярного кон'югату каліксарен-фармакофор. Нами розроблено препаративні методики синтезу двох кон'югатів тетраамідокалікс[4]арена з біфорними фрагментами 2,4-дихлорбензойної (3.9{1}) та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової (3.9{2}) кислот (схема 6). Синтез проведено амінолізом активованих кислот, де в якості активуючої компоненти використаний 1,1'-карбонілдіімідазол.



Структура синтезованих кон'югатів була підтверджена за допомогою елементного аналізу, <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР-спектрів (рис. 5).

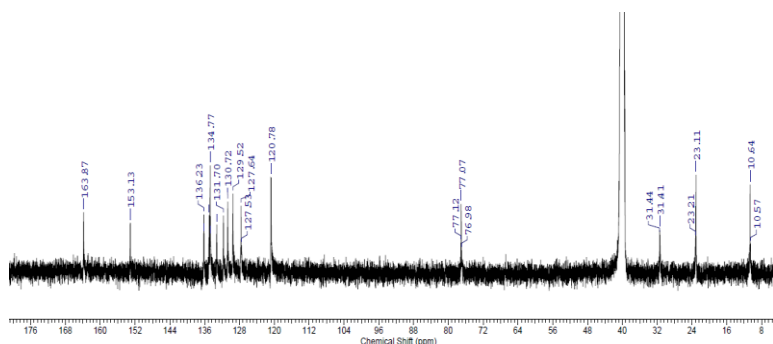


Рис. 5 <sup>13</sup>C ЯМР-спектр 5,11,17,23-тетра-(2,4-дихлоробензамідо)-25,26,27,28-тетрапропокси-калікс[4]арену (3.9{1})

Біс-мефенамідокаліксарен 3.9{3} (кон'югат діамінокалікс[4]арену 2.9 з фрагментом 2-(2,3-диметилфеніл)амінобензойної кислоти) був синтезований в одну стадію згідно схеми 7. Введення діамінокаліксаренового фрагмента до карбоксильної групи 2-(2,3-диметилфеніл)амінобензойної кислоти здійснювали за допомогою 1-етил-3-(3-ди-метиламінопропіл)карбодііміду (EDC). В результаті проведення реакції *in situ* утворюється інтермедіат, а саме 3-{[(2-((2,3-диметилфеніл)аміно)бензоїл)окси)(етиламіно)метил]аміно}-*N,N*-диметилпропан-1-амоній, який в подальшому реагує з діамінокаліксареном з утворенням біс-мефенамідокаліксарену 3.9{3}. Після промивання водою і упарювання органічної фази сполука 3.9{3} утворюється практично в чистому вигляді.

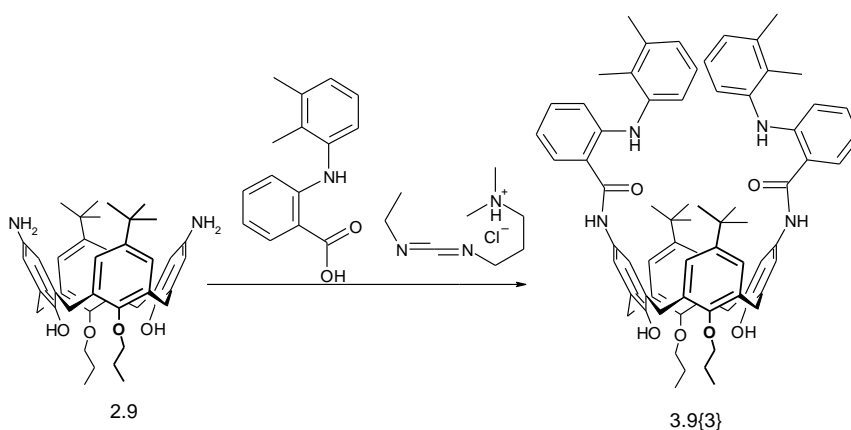


Схема 7

Одержана сполука є кристалічною речовиною світло-коричневого кольору з чіткою температурою плавлення, структура якої доведена даними елементного аналізу,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії.

#### Розділ 4. Обговорення результатів експериментального дослідження антиексудативної та анальгетичної активності нових синтезованих сполук

Для вивчення АеА і Ана були проведені дослідження, задачею яких була порівняльна оцінка дії вперше синтезованих сполук в дозах 10 мг/кг з референс-препаратом диклофенаком натрію (D-Na) (8 мг/кг). Досліди виконувались та дози препаратів підбирались згідно існуючих рекомендацій (Стефанов О. В., 2001 р.). Перерахунок з доз людини на щурів здійснено із використанням коефіцієнту видової чутливості за Риболовлевим Ю. Р. (1979 р.)

З одинадцяти синтезованих 2-(4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетанілідів (сполуки 3.2{1-6} та 3.3{1-5}) п'ять сполук (3.3{5}, 3.3{1}, 3.3{2}, 3.3{4}, 3.2{5}) виявили АеА значно більшу ніж D-Na, а три (3.2{1}, 3.2{6}, 3.3{3}) показали активність на рівні референс препарату (рис. 6).

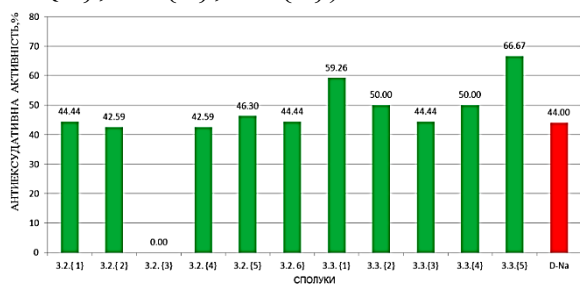


Рис. 6 АеА 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетамідів (сполуки 3.2{1-6} та 3.3{1-5})

Результати дослідження Ана серед 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетамідів (сполуки 3.2{1-6} та 3.3{1-5}) показали наявність такої у всіх синтезованих речовин. Чотири з одинадцяти сполук 3.3{1}, 3.2{2}, 3.3{3} та 3.3{5} перевищують за активністю референс-препарату D-Na. Так, сполука 3.2{5}, що має хлор в третьому положенні анілідного фрагменту, виявила помірну Ана, додаткове введення хлору у положення 5 (3.2{4}) сприяло збільшенню Ана, а додаткове введення хлору у положення 2 (3.3{2}) також сприяло підвищенню Ана. Найактивнішими серед відмічених виявилися сполука 3.2{2} (хлор у положенні 4), сполука 3.3{3} (хлор у положеннях 2 та 6) та сполука 3.3{1} ( $\text{CF}_3$  у положенні 3 та хлор у положенні 4). Отже, хлорзаміщені анілідні похідні показали високу Ана (рис. 7).

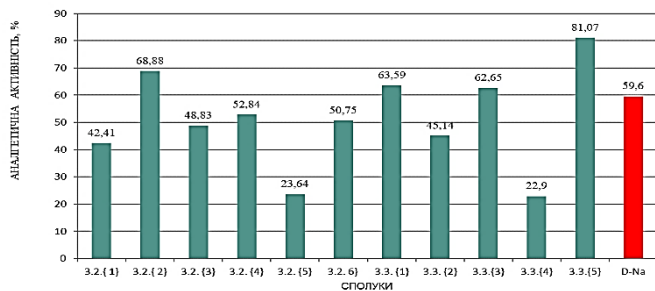


Рис. 7 Ана 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетамідів (сполуки 3.2{1-6} та 3.3{1-5})

Результати досліджень АеА та Ана серед 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетамідів (сполуки 3.2{1-6} та 3.3{1-5}) дозволили визначитись з трьома «сполуками-хітами»: 3.3{5}, 3.3{1} та 3.3{3}.

Результати досліджень АеА та АНА 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетамідів продемонстрували, що прогноз, щодо великої вірогідності прояву протизапальної активності, виправдався у повній мірі. Так, введення всіх семи 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетамідів (сполуки 3.4{1-7}) сприяло пригніченню ексудативного запалення, а у шести з них активність перевищувала D-Na. АеА найбільш яскраво прослідковується для сполук 3.4{1} з *n*-метоксианілідним замісником та 3.4{4} з незаміщеним анілідним замісником. Введення додаткової метоксигрупи в *m*-положення до *n*-метоксианілідного фрагменту (сполука 3.4{7}) не сприяло підвищенню АеА, але ж показник її був на достатньо високому рівні. Висока АеА спостерігалась у сполуки 3.4{2} з хлором у положеннях 3 та 5 анілідного замісника. Сполуки з *n*-бутиланілідним (3.4{3}) та *n*-нітроанілідним фрагментами (3.4{5}) також виявили АеА, яка перевищувала активність референс-препарату (рис. 8).

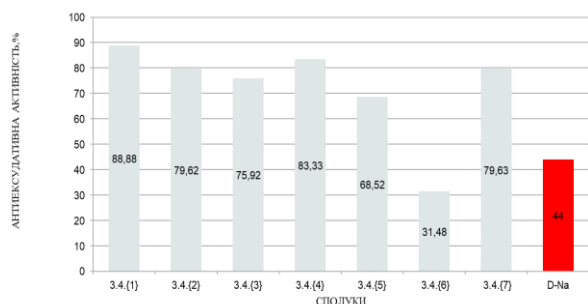


Рис. 8 АеА 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетанілідів (сполуки 3.4{1-7})

Результати досліджень АНА 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетанілідів (сполуки 3.4{1-7}) показали, що всі вони проявляють активність на рівні (36,35–73,53) % (рис. 9). Особливої уваги, на наш погляд, заслуговують сполуки 3.4{3}, 3.4{5}, 3.4{7}, АНА яких перевищувала 70 %.

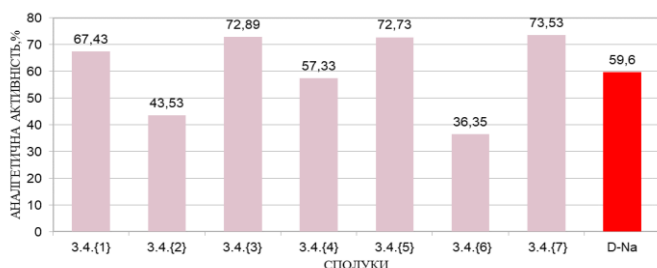


Рис. 9 АНА 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-тіоацетамідів сполуки 3.4. {1-7})

Згідно одержаних результатів серед 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-*N*-ацетамідів (сполуки 3.5{1-21}) значну АеА, яка перевищувала референс-препарат, мали сполуки 3.5{18} ( $R_1=3\text{-COMe}$ ), 3.5{6} ( $R_1=4\text{-F}$ ), 3.5{9} ( $R_1=4\text{-Cl}$ ), 3.5{11} ( $R_1=4\text{-OMe}$ ), 3.5{16} ( $R_1=4\text{-Et}$ ), 3.5{19} ( $R_1=4\text{-NO}_2$ , рис. 10). Лідером за АеА виявилася сполука 3.5{12} (81,5 %) з незаміщеним анілідним замісником.

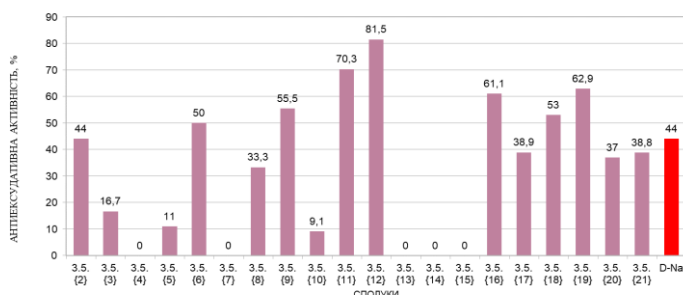


Рис. 10 АеА 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-*N*-ацетамідів (сполуки 3.5{1-21})



Вивчення АНА 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-*N*-ацетамідів показало, що сім синтезованих похідних цієї групи виявили активність вищу (сполуки 3.5{9}, 3.5{17}, 3.5{20}, 3.5{18}, 3.5{5}, 3.5{11}) або на рівні (сполука 3.5{4}) D-Na (59,6 %). Найбільш перспективною (АНА 88 %) в цьому ряду є сполука з *n*-хлоранілідним замісником 3.5{9}. Висока активність також характерна для *n*-MeO-заміщених (сполука 3.5{11} – АНА (61,34 %), *n*-COOEt (3.5{17} – АНА (83,8 %), а також для дизаміщених за *o*- та *m*-положеннях (3.5{4} (Me – АНА 59,6 %) та 3.5{5} (хлор – АНА 63,26 %) та монозаміщених за *m*-положенням (3.5{18} – COMe, АНА 65,83 %, 3.5{20} – OMe, АНА 72,27 %) (рис. 11).

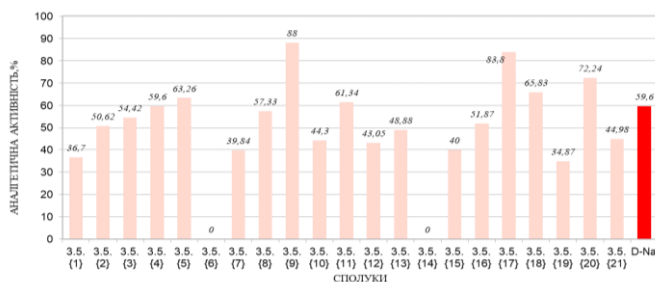


Рис. 11 АНА похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-*N*-ацетамідів (сполуки 3.5{1-21}).

За підсумками AeA та АНА серед 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-*N*-ацетамідів ми визначили «сполуки-лідери», їх чотири 3.5{9}, 3.5{11}, 3.5{12}, 3.5{18}. Одержані результати свідчать про досить високий рівень кореляції даних фармакологічного експерименту з даними комп'ютерного прогнозу PASS (близько 90 %) та молекулярного докінгу.

Дослідження AeA 4-(1*H*-пірол-1-іл)-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетанілідів (сполуки 3.7{1-7}) показало, що п'ять із семи сполук виявили AeA на рівні або значно вищу, ніж D-Na. Сполука з незаміщеним анілідним фрагментом 3.7{4} проявила найнижчу активність. Введення у положення 3, 4 та 5 замісників сприяло підвищенню активності. Так, введення у *n*-положення бутильної групи (сполука 3.7{3}) показало AeA на рівні референс-препарату D-Na, а введення метокси- (3.7{1}) або нітро-групи у анілідний фрагмент (3.7{5}) сприяло підвищенню цієї активності. Введення у положення 3 та 5 (сполука 3.7{2}) або 4 (сполука 3.7{7}) хлору або метокси-групи, відповідно, сприяло високій AeA, що перевищувала активність референс-препарату (рис. 12).

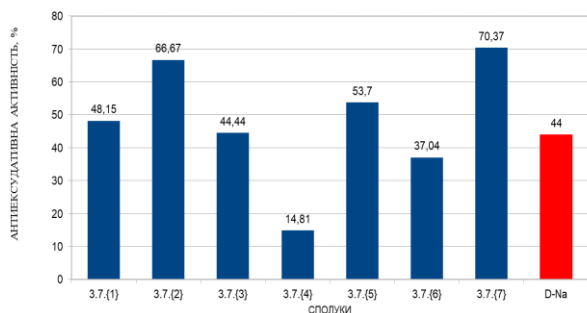


Рис. 12 AeA 4-піролінових похідних 5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетанілідів (сполуки 3.7{1-7})

З 4-(1*H*-пірол-1-іл)-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетанілідів (3.7{1-7} значну АНА (63,11 %), яка перевищувала референс-препарат, виявила лише сполука 3.7{7} (рис. 13), яка має метокси-групу у положеннях 3 та 5

анілідного фрагменту. Тобто, слід відмітити, що найбільший вплив на прояв АНА сполуками цієї групи має диметоксианілідний фрагмент у молекулі. Підсумовуючи АеА та АНА визначили сполуку-лідера: 3.7{7}.

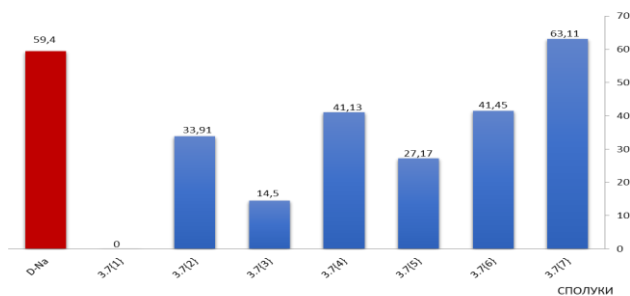


Рис. 13 АНА 4-(1*H*-пірол-1-іл)-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо-*N*-ацетанілідів (сполуки 3.7{1-7})

Дослідження АеА показали, що з двадцяти чотирьох нових синтезованих піролінових похідних 5-(фурил-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазоло-3-ілтіо-ацетамідів 3.8{1-24} двадцять дві сполуки проявили АеА, яка конкурувала або перевищувала (3.8.{4}, 3.8{9}, 3.8{10}, 3.8{15}, 3.8{21}, 3.8{1}) D-Na (рис. 14).

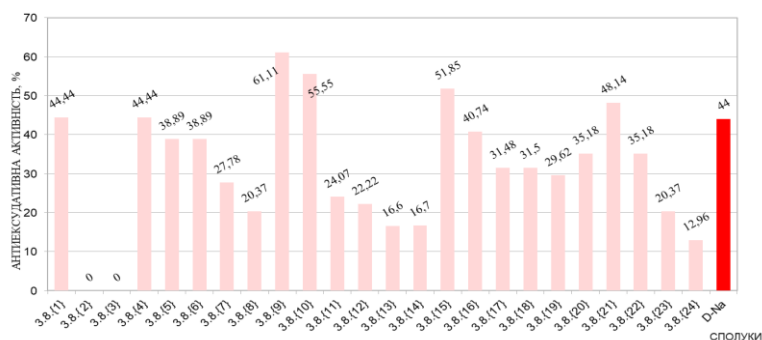


Рис. 14 АеА 4-(1*H*-пірол-1-іл)-5-(фурил-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазоло-3-ілтіо-*N*-ацетамідів (сполуки 3.8.{1-24})

Результати вивчення АНА показали, що з двадцяти чотирьох 4-піролінових похідних 2-((5-(фурил-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-*N*-ацетамідів двадцять одна сполука проявила активність, яка за значеннями була дещо нижчою, ніж в групі 4-амінопохідних (3.5{1-21}). Перспективним анальгетиком є сполука 3.8{4} з замісниками хлор в *m*- та Me в *n*-положеннях анілідного фрагменту. Проведений аналіз «структура – активність» показав, що прояву значної АНА на рівні від 61 % до 75 % сприяло введення в *n*-положення Me (сполука 3.8{13}) та MeO-груп (3.8{7}), в *o*-положення Et (3.8{19}), в *m*-положення Me-груп (3.8{18}) та одночасне введення в *o*-положення хлору, а в п'яте CF<sub>3</sub>-групи (3.8{5}) (рис. 15). Зазначене дозволило визначили сполуку-лідера – 3.8.{4} з високою АеА та АНА.

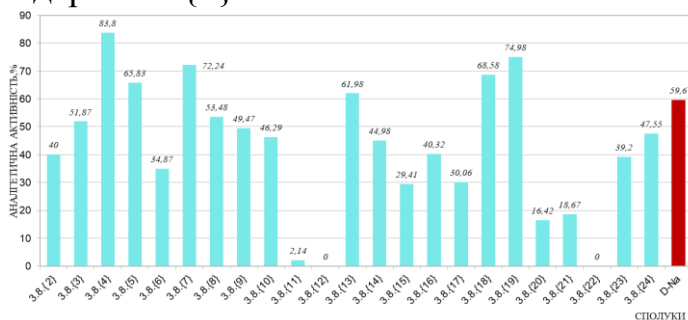
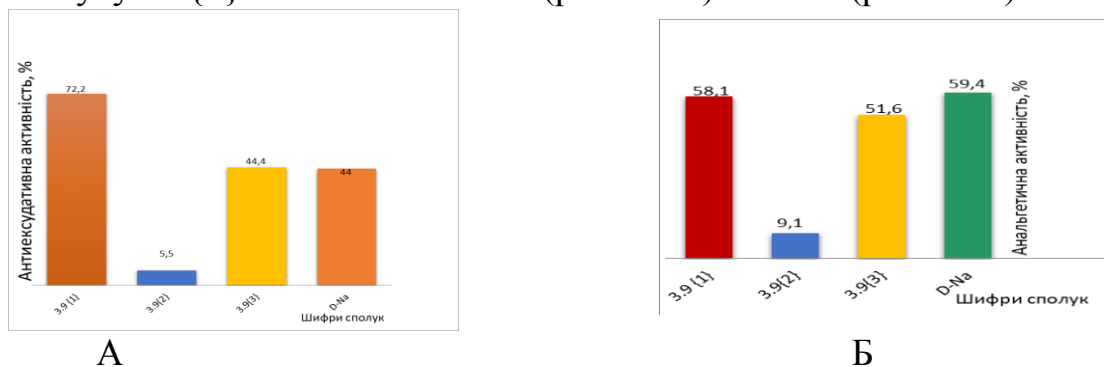


Рис. 15 АНА похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-*N*-ацетамідів (сполуки 3.8{1-24})

Використання каліксаренової платформи для цілеспрямованого синтезу біологічно активних кон'югатів з АеА та АНА також є перспективним

напрямком дослідження. Так, серед синтезованих нами кон'югатів визначено сполуку 3.9{1} з високою за AeA (рис. 16 А) та Ана (рис. 16 Б).



А

Б

Рис. 16 AeA (А) і Ана (Б) синтезованих кон'югатів (сполуки 3.9{1} – 3.9{3}).

Поєднання протизапальної з анальгетичної дією є раціональним у лікуванні запальних процесів різного генезу, тому визначення найактивніших сполук серед досліджених проводили за сумою AeA та Ана. Тож, в результаті проведених фармакологічних досліджень на AeA та Ана було виділено шістнадцять «сполук- лідерів» (рис. 17).

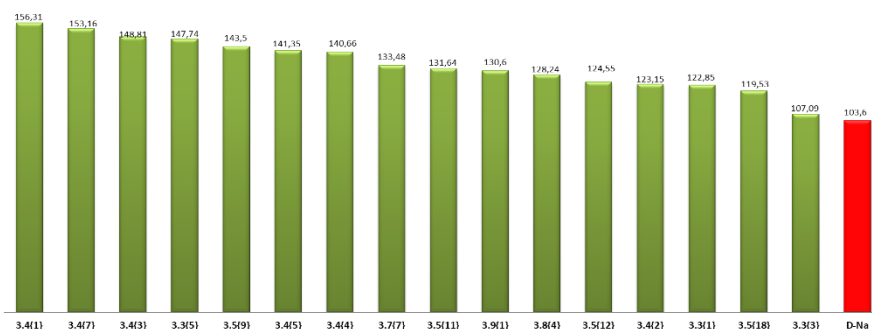


Рис. 17 Перспективні сполуки за сумою AeA та Ана

Проте, найбільш активними серед (4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-*N*-ацетамідів є *N*-(4-метоксифеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід (3.4{1}), *N*-(3,4-диметоксифеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід (3.4{7}) та *N*-(4-бутилфеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід (3.4{3}), що є перспективними для подальших досліджень.

В процесі скринінгу БАР при вивченні фармакологічної активності нових перспективних субстанцій виникає необхідність оцінки їх класу токсичності. Ґрунтуючись на вже наявних експериментальних даних щодо залежності між будовою речовин і їх токсичністю, на разі розроблені цілком достовірні математичні моделі і комп'ютерні програми для попереднього оцінювання токсичної дії субстанцій на організм. Зважаючи на це, нами було прогнозовано гостру токсичність для 3 «сполук –лідерів» у програмі GUSAR-online. Для речовин 3.4{1}, 3.4{7}, та 3.4{3} розраховані середні летальні дози LD<sub>50</sub> при різних способах введення. Згідно з вимогами OECD всі сполуки відносяться до малотоксичних речовин, що відповідає 4 класу токсичності.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і експериментальне вирішення наукової проблеми з молекулярного моделювання та цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних сполук в ряду 4-аміно-(1*H*-пірол-1-іл)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетанілідів та кон'югатів ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з НПЗЗ, дослідження фізико-хімічних, протизапальних і анагетичних властивостей зазначених сполук, пошук серед них структури найбільш перспективних сполук протизапальної дії.

1. Теоретично обґрунтовано вибір перспективних об'єктів синтетичних досліджень серед 1,2,4-тріазол-3-тіонів і ди- та тетраамінокалікс[4]аренів, визначені оптимальні напрямки їх структурної модифікації, запропоновано і опрацьовано *in silico* стратегію раціональних підходів до пошуку селективних інгібіторів ЦОГ-2.

2. На основі результатів проведеного комп'ютерного PASS Online прогнозу та молекулярного докінгу з 10 запланованих груп сполук відібрано 6 груп як перспективні селективні інгібітори ЦОГ-2.

3. Розроблені препаративні методики та синтезовані ключові інтермедіати синтезу 4-аміно-5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів і ди- та тетраамінокалікс[4]аренів. Шляхом взаємодії 4-аміно-5-*R*-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та заміщених  $\alpha$ -хлорацетанілідів синтезовано не описані в літературі 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетаніліди, квантово-хімічними розрахунками та спектральними методами доведено напрям перебігу реакції алкілювання виключно за атомом Сульфору.

4. Підібрано оптимальні умови і здійснено модифікацію аміногрупи у пірольний залишок конденсацією Пааля-Кнорра в синтезованих 2-((4-аміно-5-(фурил-2-іл-, піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-*N*-ацетамідах.

5. Розроблено препаративні методики та синтезовано кон'югати ди- та тетраамінокалікс[4]аренів з НПЗЗ та встановлено їх фізико-хімічні характеристики.

6. Досліджено спектральні характеристики синтезованих речовин, за характером ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрів та даних хроматомас-спектрометрії доведено будову синтезованих речовин та підтверджено повноту перебігу реакції.

7. Сплановано та проведено фармакологічний скринінг 73 синтезованих сполук на протизапальну та анагетичну активності, за результатами якого відібрано для подальших досліджень 15 перспективних «сполук-хітів» в ряду 4-аміно-(1*H*-пірол-1-іл)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетанілідів та одну сполуку кон'югат тетраамінопропоксикалікс[4]арену з 2,4-дихлорбензойною кислотою.

8. Проаналізовано закономірності зв'язку «структура - протизапальна активність» в ряду одержаних сполук; встановлено, що найбільший внесок в активність вносить гетероциклічна система 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазолу, що співпадає з результатами *in silico* прогнозування.

9. Проведено комп'ютерний прогноз токсичності та визначено три «сполуки лідери»: *N*-(4-метоксифеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід, *N*-(3,4-диметоксифеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід та *N*-(4-бутилфеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-

іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетамід, що проявляють високу протизапальну активність при низькій токсичності.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Syrovaya A. O., Chalenko N. N., Demchenko A. M. The Synthesis of Potential Anti-Inflammatory Substances among 4-Amino-5-(Pyridin-4-yl)-1,2,4-Triazole(4H)-3-yl-Thioacetamides and their Chemical Modification. *Der Pharma Chemica*. 2016. № 8 (21). P. 17–21. (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті).

2. Синтез похідних 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтіоацетамідів як потенційних протизапальних засобів / Г. О. Сирова, Н. М. Чаленко, П. О. Безуглий, А. М. Демченко. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2017. № 1 (5). С. 40–44. (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті).

3. Антиекссудативная и анальгетическая активность конъюгатов тетрааминокаликс[4]арена с 2,4-дихлорбензойной кислотой и ибупрофеном / Н. Н. Чаленко, Р. В. Родик, И. С. Чекман, А. О. Сырвая, В. И. Кальченко *Рецепт*. 2017. Т. 20, № 5. С. 644–652. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті).

4. Синтез та антиекссудативна активність піролінових похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-4H-3-іл)-сульфаніл)-N-ацетамідів / Н. М. Чаленко, П. А. Безуглий, Г. О. Сирова, І. С. Чекман, А. М. Демченко. *Фармацевтичний журнал*. 2019. Т. 74, № 5. С. 65–74. (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті).

5. Чаленко Н. М., Родік Р. В., Сирова Г. О. Синтез та біологічна активність біс-мефенамідокаліксарену. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2019. 17, № 3 (67). С. 21–25. (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті).

6. Chalenko N., Demchenko A., Syrova G. Synthesis of potential antiexudative preparations for 2-((4-amino-5-(furan-2-il)-1,2,4-triazole-(4H)-3-yl)-sulfonyl)-N-acetamide series. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019. № 3 (19). P. 22–29. (Особистий внесок: участь у проведенні експериментальних досліджень, обробка отриманих експериментальних даних, участь у написанні статті).

7. Чаленко Н. М., Родік Р. В., Кальченко В. І., Чекман І. С., Левітін Є. Я., Сирова Г. О. Застосування тетраамідокалікс[4]аренів з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної кислоти як засобу з анальгетичною активністю: пат. на кор. мод. 117980 Україна № u 201702375; заявл. 14.03.2017; опубл. 10.07.2017, Бюл. № 13. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальної частини, оформлення патенту).

8. Чаленко Н. М., Родік Р. В., Кальченко В. І., Сирова Г. О. Застосування тетраамідокалікс[4]аренів з фармакофорними групами 2,4-дихлорбензойної

кислоти як засобу з антиексудативною активністю: пат. на кор. мод. 119306 Україна № у 201701579; заявл. 20.02.2017; опубл. 25.09.2017, Бюл. № 18. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальної частини, оформлення патенту).

9. Родік Р. В., Чаленко Н. М., Сирова Г. О., Кальченко В. І. 5,11,17,23-тетра(*n*-ациламідо)-25,26,27,28-тетраалкоксикалікс[4]арени з біофорними фрагментами 2,4-дихлорбензойної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти: пат. на кор. мод. 125361 Україна № у 201711393, заявл. 21.11.2017; опубл. 10.05.2018, Бюл. № 9. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальної частини, оформлення патенту).

10. Сирова Г. О., Чаленко Н. М., Демченко А. М. Похідні 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4*H*)-3-іл-гіоацетамідів, які проявляють анальгетичну та антиексудативну активність: пат. на кор. мод. 137528 Україна 137528 № у 2019 03852; заявл. 15.04.2019; опубл. 25.10.2019, Бюл. № 20/2019. (Особистий внесок: проведення літературного пошуку, участь у проведенні експериментальної частини, оформлення патенту).

11. Чаленко Н. М., Сирова Г. О., Демченко А. М., Северіна Г. І. Інноваційні перспективи використання похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол(4*H*)-3-іл-гіоацетамідів для створення засобів з антиексудативною та анальгетичною активностями; Інформаційний лист № 151-2019, протокол № 106 від 26.03.2019 р. К.: Укрмедпатентінформ, 2019. 4 с

12. Сирова Г. О. Чаленко Н. М. Доцільна альтернатива біологічних моделей *Шостий національний конгрес з біоетики з міжнародною участю*, м. Київ, 27–30 вересня 2016 р. Київ. 2016. С. 54–55.

13. Чаленко Н. Н. Сырoвая А. О. Каликсарены – платформа для создания новых лекарственных препаратов *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи*: мат. VIII національного з'їзду фармацевтів України, м. Харків, 13–16 вересня 2016 р. Харків. 2016. Т. 1. С. 58.

14. Чаленко Н. М. Сирова Г. О. Доцільність використання програми prediction of activity spectra for substances для цілеспрямованого синтезу потенційних нестероїдних засобів класу 3-тіо-1,2,4-триазолів *Біоетика та біобезпека: мультидисциплінарні аспекти*: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 105-річчю пам'яті В.К. Високовича, м. Харків, 23-24 травня 2017 р. Харків. 2017. С. 160-161.

15. Цілеспрямований синтез, прогнозування та експериментальне підтвердження антиексудативної активності похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл)-*N*-ацетамідів / Н. М. Чаленко, Г. О. Сирова, А. М. Демченко, Г. І. Северіна. *Актуальні проблеми сучасної хімії*: мат. Всеукр. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених, м. Миколаїв, 20–22 квіт. 2017 р. Миколаїв. 2017. С. 68.

16. Adamu I., Chalenko N. Synthesis, prediction and experimental confirmation of pharmacological activity of 2-((4-amino-5-(furan-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)sulfanyl)-*n*-acetamide derivatives *Xth International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) for medical students and young scientists*, Ukraine, Kharkiv, 24–26 may 2017, Kharkiv 2017. P. 3.

17. Чаленко Н. Н., Родік Р. В. Синтез кон'югата тетраамінотетраалкоксикалікс[4]арена с 2,4-дихлорбензоной кислотой и его антиэкссудативная

активність *Наука и медицина: современный взгляд молодежи*: сб. IV междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, г. Алмата, 20–21 апреля 2017 г. Алмата, 2017. С. 294–295.

18. Чаленко Н. Н., Родик Р. В. Синтез конъюгата тетрааминотетраалкоксикаликс[4]арена с 2-(4-изобутилфенил)пропионовою кислотою и его антиэкссудативная активність *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017*: сб. тезисов докладов LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых г. Минск, 2017. С. 1565.

19. Синтез ацетамідних похідних 4-аміно-3-тіо-5-(піридин-2(3)-іл)-4H-1,2,4-тріазолу та їх антиекссудативна активність / Н. М. Чаленко, Г. О. Сирова, А. М. Демченко, Г. І. Северіна. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : мат. II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 28–29 березня 2018 р. Харків, 2018. Т. 2. С. 310–311.

20. Синтез біс-мефенамідокаліксарену та його антиекссудативна активність / Н. М. Чаленко, Р. В. Родик, В. І. Кальченко, Г. О. Сирова. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій*: тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народж. д-ра фарм. наук, проф. О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12–13 квітня 2018 р. Харків. 2018. С. 127–128.

21. Чаленко Н. М., Демченко А. М., Сирова Г. О. Синтез та біологічна активність 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол (4H)-3-іл-тіоацетамідів *Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії*: мат. Міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 11–12 квітня 2019 р. Харків. 2019. С. 79.

22. Синтез та біологічна активність потенційних протизапальних засобів в ряду піролінових похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазоло-3-ілтіоацетамідів / Н. М. Чаленко, А. М. Демченко, Г. О. Сирова, Г. І. Северіна. *Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів*: мат. міжвуз. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів з між нар. участю, м. Харків, 5–6 квітня 2019 р. Харків, 2019. С. 65.

## АНОТАЦІЯ

**Чаленко Н. М. Молекулярне моделювання потенційних нестероїдних протизапальних засобів з різних хімічних груп.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена моделюванню структур і цілеспрямованому синтезу нових БАР потенційних селективних інгібіторів ЦОГ-2 на основі 4-аміно-3-тіо-5-R-4H-1,2,4-тріазолів і ди- та тетраамінокалікс[4]аренів; дослідженню їх реакційної здатності, фізико-хімічних властивостей, виявленню закономірностей зв'язку між хімічною будовою і протизапальною (антиекссудативною та анальгетичною) дією в зазначених рядах сполук; визначенню найбільш перспективних напрямків дизайну нових сполук протизапальної дії.

На основі логіко-структурного підходу обрані перспективні об'єкти дослідження 1,2,4-тріазол-3-тіони і ди- та тетраамінокалікс[4]арени, визначені

оптимальні напрямки їх хімічної модифікації та заплановано структури для цілеспрямованого синтезу. Підібрано оптимальні умови і здійснено модифікацію аміногрупи в синтезованих 2-((4-аміно-5-(фурил-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N-ацетамідах та 2-(4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N-ацетамідах у пірольний залишок.

Розроблено препаративні методики та синтезовано два нові кон'югати тетраамідокалікс[4]арену з біофорними фрагментами 2,4-дихлорбензойної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислот та один кон'югат діамінокалікс[4]арену з біофорними фрагментами 2-(2,3-диметилфеніл)амінобензойної кислоти. Встановлені закономірності зв'язку «хімічна будова – антиексудативна та анальгетична активність» в ряду синтезованих похідних.

*Ключові слова:* 1,2,4-тріазол-3-тіони, молекулярне моделювання, діамінокалікс[4]арен, тетраамінокалікс[4]арен, кон'югат, антиексудативна активність, анальгетична активність.

### АННОТАЦІЯ

**Чаленко Н. Н. Молекулярное моделирование потенциальных нестероидных противовоспалительных средств различных химических групп. – квалификационный научный труд на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия. - Национальный фармацевтический университет МЗ Украины, Харьков, 2020.

Диссертационная работа посвящена моделированию структур и целенаправленному синтезу новых БАВ потенциальных селективных ингибиторов ЦОГ-2 на основе 4-амино-3-тио-5-R-4H-1,2,4-триазола и ди- и тетраамінокалікс[4]аренов; физико-химических, антиэкссудативных и анальгезирующих свойств, выявлению закономерностей связи между химическим строением и противовоспалительным действием в указанных рядах соединений; определению наиболее перспективных направлений дизайна новых соединений противовоспалительного действия.

Синтезованы исходные соединения 4-амино-3-тио-5-R-4H-1,2,4-триазолы, предложены оптимальные условия их алкилирования анилидами хлоруксусной

Разработаны методики синтеза исходных ди- и тетраамінокалікс[4]аренов и их кон'югатов с известными НПВП, исследованы физико-химические свойства полученных соединений, подтверждена их структура и чистота с помощью спектральных и хроматографических методов анализа. Проведены исследования антиэкссудативного и анальгезирующего действия синтезированных соединений.

*Ключевые слова:* 1,2,4-тріазол-3-тіони, молекулярное моделирование, діамінокалікс[4]арен, тетраамінокалікс[4]арен, кон'югат, антиексудативная активность, анальгетическая активность.

### ANNOTATION

**Chalenko N.M. Molecular modelling of potential non-steroidal anti-inflammatory agents from various chemical groups. - Qualifying scientific work issued as a manuscript.**

Thesis for a candidate degree in pharmaceutical sciences in specialty 15.00.02 - Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. - National University of pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.



The dissertation work is devoted to modelling of structures and purposeful synthesis of new BAS of potential selective COX-2 inhibitors on the basis of 4-amino-3-thio-5-R-4H-1,2,4-triazoles and di- and tetraaminocalyx[4]arenes; research of their reactivity, physicochemical and anti-inflammatory properties, search among them the most perspective compounds with an anti-inflammatory action; identification of patterns of relationship between the chemical structure and anti-inflammatory (antiexudative and analgesic) action for these series of compounds; identification of the most promising areas of design of new compounds with anti-inflammatory action.

Based on the logical-structural approach as promising objects of research 1,2,4-triazole-3-thions and di- and tetraaminocalyx [4] arenes were selected, the optimal directions of their chemical modification were determined and structures for purposeful synthesis were planned. A strategy of rational approaches to the search for selective COX-2 inhibitors as potential anti-inflammatory drugs, based on the use of PASS-online prognosis and molecular docking, in the context of the "hybrid-pharmacophore approach" by combining cycles of 1,2,4-triazole, pyridine, pyrrole and furan was proposed and developed. 10 Groups of compounds were planned, among which, based on *in silico* prognosis and molecular docking results, 6 groups were selected as promising selective inhibitors COX-2. Supramolecular structures were created on the platform of derivatives of di- and tetraaminocalyx[4] arenes with known NSAIDs with different chemical structure, namely: mefenamic acid, ibuprofen, analben.

Preparative methods were developed and 4-amino-5-R-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione intermediates have been synthesized by two approaches. It was shown that the use of microwave radiation increases the yields of the end products by 10% compared to the yields of compounds obtained under conditions of traditional organic synthesis.

The interaction of 4-amino-5-R-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and N-aryl-substituted  $\alpha$ -chloroacetamides lead to not described in the literature 4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl-tioacetanilides. Their physicochemical characteristics were established. The results of quantum chemical calculations allowed to predict the direction of the alkylation reaction exclusively on the sulfur atom.

Optimal conditions were selected and the amino group in the synthesized 2 - ((4-amino-5-(furyl-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-N-acetamides and 2-(4-amino-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-N-acetamides was modified into the pyrrole residue by Pa'al-Knorr condensation.

Preparative methods were developed and two new conjugates of tetraamidocalyx[4]arene with biophoric fragments of 2,4-dichlorobenzoic and 2-(4-isobutylphenyl) propionic acids were synthesized also as one conjugate of diamino-calyx[4]arene with biophoric fragments of 2-(2,3-dimethylphenyl) aminobenzoic acid.

Pharmacological screening for antiexudative and analgesic activity was planned and performed on a model of formalin edema for 73 newly synthesized compounds, selected according to the results of *in silico* predictions.

According to the results of pharmacological screening, 15 "hit compounds" was discovered in a series of (4-amino(pyrrolyl-1)-5-R-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-

acetanilides and one conjugate tetraamino-propoxycalyxate[4] rene with 2,4-dichlorobenzoic acid.

Computer prediction of toxicity was performed and three "lead compounds" were identified: N-(4-methoxyphenyl)-2-[4-amino-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetamide, N-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-[4-amino-5-(pyridin-4-yl) -4H-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetamide and N-(4-butylphenyl)-2-[4-amino-5- (pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetamide, which exhibit high anti-inflammatory activity with low toxicity. The patterns of the relationships "chemical structure - antiexudative and analgesic activity" for compounds synthesized were established.

Key words: 1,2,4-triazole-3-thiones, molecular modelling, diaminocalyx[4] arene, tetraaminocalyx[4]arene, conjugate, antiexudative activity, analgesic activity,

#### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АеА – антиексудативна активність

АНА – аналгетична активність

БАР – біологічно активні речовини

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ІЧ – інфрачервона хроматографія

НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби

ТШХ – тонкошарова хроматографія

УФ – ультрафіолетова

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

D-Na – диклофенак натрію

EDC – 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід

PASS – Prediction of Activity Spectra for Substances

Підписано до друку 27.08.2020. Формат 60x84/16. Папір офсетний.  
Гарнітура Times ET. Умов. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № 0827/5-20.

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП Петров В. В.  
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.

Запис № 240000000106167 від 08.01.2009 р.  
61144, м. Харків, вул. Гв.Широнінців, 79в, к. 137,  
тел. (057) 778-60-34, e-mail:bookfabrik@mail.ua