

*Чаленко Н.М., Сирова Г.О., Демченко А.М., Северіна Г.І.*

*Харківський національний медичний університет*

*ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

### ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ПІДТВЕРДЖЕННЯ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-((4-АМІНО-5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)СУЛЬФАНІЛ)-N-АЦЕТАМІДІВ

**Актуальність теми.** Пошук нових нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), що переважають за ефективністю та безпекою є важливим та актуальним. За останні роки приділяється багато уваги хімії 3-тіо-1,2,4-тріазолу та його конденсованим похідним. Перспективність даної гетероциклічної системи обумовлена високою реакційною здатністю, низькою токсичністю, доступністю реактивів для синтезу, розчинністю у більшості розчинників, широким спектром біологічної активності.

**Мета роботи.** Синтез, прогнозування та експериментальне підтвердження антиексудативної активності похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл)-N-ацетамідів як потенційних НПЗЗ.

**Матеріали та методи.** За допомогою реакції алкілювання N-арилзаміщеними  $\alpha$ -хлорацетамідами з 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-тріазоло-3-тіонів отримали 10 похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл)-N-ацетамідів з  $R_1=3\text{-Cl}$ ;  $R_2=2\text{-Me}$ ,  $3\text{-Cl}$ ;  $R_3=3\text{-F}$ ;  $R_4=3,4\text{-diMe}$ ;  $R_5=3,4\text{-diCl}$ ;  $R_6=4\text{-F}$ ;  $R_7=3\text{-Cl}, 4\text{-Me}$ ;  $R_8=2\text{-Me}, 5\text{-CF}_3$ ;  $R_9=4\text{-Cl}$ ;  $R_{10}=3\text{-CF}_3$ . За допомогою програми «PASS-online» проведено прогнозування їх фармакологічної активності. Прогнозовану антиексудативну дію вивчали на білих щурах-самцях за допомогою експериментальної моделі формалінового набряку. Набряк моделювали за допомогою субплантарного введення у задню лапу 0,1 мл 2% розчину формаліну. Об'єм лапи вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра (IITC Life Science (США)) до введення препаратів та через 4 години після моделюючої ін'єкції формаліну. Досліджувані речовини вводили однократно перорально у вигляді завису на 3% крохмальному слизу за 1 годину до максимального розвитку набряку в дозі 10мг/кг.

**Результати та їх обговорення.** Вперше синтезовано 10 похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл)-N-ацетамідів ( $R_1=3\text{-Cl}$ ;  $R_2=2\text{-Me}$ ,  $3\text{-Cl}$ ;  $R_3=3\text{-F}$ ;  $R_4=3,4\text{-diMe}$ ;  $R_5=3,4\text{-diCl}$ ;  $R_6=4\text{-F}$ ;  $R_7=3\text{-Cl}, 4\text{-Me}$ ;  $R_8=2\text{-Me}, 5\text{-CF}_3$ ;  $R_9=4\text{-Cl}$ ;  $R_{10}=3\text{-CF}_3$ ). PASS-прогноз синтезованих сполук вказує на наявність антиексудативної активності у сполук з  $R_2$ ;  $R_3$ ;  $R_5$ ;  $R_6$ ;  $R_8$ ;  $R_9$ ;  $R_{10}$  (9,07 – 55,5%). Серед досліджених похідних виявлена сполука-лідер з  $R_9$ , антиексудативна активність якої склала 55,5%, що перевищує антиексудативну активність препарату порівняння диклофенак натрію (44%).

**Висновки.** Вперше нами синтезовано 10 похідних 2-((4-аміно-5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)сульфаніл)-N-ацетамідів з  $R_1=3\text{-Cl}$ ;  $R_2=2\text{-Me}$ ,  $3\text{-Cl}$ ;  $R_3=3\text{-F}$ ;  $R_4=3,4\text{-diMe}$ ;  $R_5=3,4\text{-diCl}$ ;  $R_6=4\text{-F}$ ;  $R_7=3\text{-Cl}, 4\text{-Me}$ ;  $R_8=2\text{-Me}, 5\text{-CF}_3$ ;  $R_9=4\text{-Cl}$ ;  $R_{10}=3\text{-CF}_3$ . 7 з 10 сполук виявили помірну або високу антиексудативну активність (9,07 – 55,5%). Серед вивчених похідних знайдена сполука-лідер (з  $R_9$ ), яка має з високу антиексудативну активність (55,5%), що робить її перспективною для подальшого поглибленого вивчення як потенційного НПЗЗ. Проведені експериментальні дослідження свідчать про ефективність комп'ютерного прогнозування для створення нових вітчизняних ефективних лікарських препаратів.