



Ю. Л. Шепета¹, М. І. Лелюх², Б. С. Зіменковський², Р. Б. Лесик²

Синтез нових похідних 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах та їхня протизапальна активність

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова,

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: 4*H*-1,2,4-тріазол, диклофенак, алкілювання, протизапальні засоби.

Вивчення протизапальної активності нових похідних 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу є одним із пріоритетних напрямів фармакологічних досліджень вказаної гетероциклічної системи. На основі реакції гетероциклізації *N*-заміщених тиосемікарбазидів у лужному середовищі одержали групу нових неконденсованих сполук, що поєднують 4*H*-1,2,4-тріазольний і 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильний фрагменти. Здійснили хімічну модифікацію синтезованих 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів у реакціях *S*-алкілювання з *N*-арил(тіофен-2-іл)заміщеними 2-хлороацетамидами та 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанонами. Структуру синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом і методом ПМР спектроскопії. Здійснили скринінг протизапальної активності на моделі карагенинового набряку в шурів, що дало можливість ідентифікувати дві високоактивні сполуки: 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-хлорофеніл)ацетамід (сполука **3b**) та 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-1-[5-(4-метоксифеніл)-3-(нафтален-2-іл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]етанон (сполука **5c**), котрі виявляють виражену проти-набрякову дію, що є співмірною з аналогічним ефектом диклофенаку натрію.

Синтез новых производных 4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола с 2-(2,6-дихлорофениламино)бензильным фрагментом в молекулах и их противовоспалительная активность

Ю. Л. Шепета, М. И. Лелюх, Б. С. Зименковский, Р. Б. Лесик

Изучение противовоспалительной активности новых производных 4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола является одним из приоритетных направлений фармакологических исследований указанной гетероциклической системы. На основе реакции гетероцикллизации *N*-замещённых тиосемикарбазидов в щелочной среде получена группа новых неконденсированных соединений, содержащих 4*H*-1,2,4-триазольный и 2-(2,6-дихлорофениламино)бензильный фрагменты. Проведена химическая модификация синтезированных 5-[2-(2,6-дихлорофениламино)бензил]-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов в реакциях *S*-алкилирования с *N*-арил(тиофен-2-ил)замещёнными 2-хлороацетамидами и 2-хлоро-1-(3,5-диарил-4,5-дигидропиразол-1-ил)етанонами. Структура соединений подтверждена элементным анализом и методом ПМР спектроскопии. Проведён скрининг противовоспалительной активности на модели карагенинового отёка у крыс, который позволил идентифицировать два высокоактивных соединения: 2-{5-[2-(2,6-дихлорофениламино)бензил]-4-этил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илсульфаніл}-*N*-(4-хлорофеніл)ацетамід (соединение **3b**) и 2-{5-[2-(2,6-дихлорофениламино)бензил]-4-этил-4*H*-1,2,4-триазол-3-илсульфаніл}-1-[5-(4-метоксифеніл)-3-(нафтален-2-ил)-4,5-дигидропиразол-1-ил]етанон (соединение **5c**), проявляющих выраженное противоотёчное действие, сопоставимое с аналогичным эффектом диклофенака натрия.

Ключевые слова: 4*H*-1,2,4-триазол, диклофенак, алкилирование, противовоспалительные средства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 1 (20). – С. 18–25

Synthesis of novel 4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl fragment in molecules and their anti-inflammatory activity

Yu. L. Shepeta, M. I. Lelyukh, B. S. Zimenkovsky, R. B. Lesyk

Aim. The study of anti-inflammatory activity of novel 4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives is one of the most priority direction of pharmacological investigation of mentioned heterocyclic system.

Methods and results. Based on the heterocyclization reaction of *N*-substituted thiosemicarbazides in alkaline medium the synthesis of novel non-condensed derivatives with 4*H*-1,2,4-triazole and 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl fragments was carried out. Further chemical modification of synthesized 5-[2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl]-4*H*-1,2,4-triazole-3-thioles was performed via *S*-alkylation reactions with *N*-aryl(thiophene-2-yl)substituted 2-chloroacetamides and 2-chloro-1-(3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)ethanones. Structure of synthesized compounds was confirmed by the elemental analysis and ¹H NMR spectral data.

Conclusions. The research of anti-inflammatory activity has been conducted on the carrageenan-induced edema of the rat's extremities model. The results allow to identify highly active compounds 2-{5-[2-(2,6-dichloro-phenylamino)-benzyl]-4-ethyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl}-*N*-(4-chlorophenyl)acetamide (compound **3b**) and 2-{5-[2-(2,6-dichloro-phenylamino)-benzyl]-4-ethyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl}-1-[5-(4-methoxy-phenyl)-3-(naphthalen-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (compound **5c**) with evident antiexudative effect comparable with the same effect of diclofenac sodium.

Key words: 4*H*-1,2,4-triazole, Diclofenac, Alkylation, Anti-Inflammatory Agents.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 1 (20): 18–25

Похідні 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу – це відома група біологічно активних сполук [1,2]. Так, для 1,2,4-тріазолів із бензильним **I**, бензімідазольним **II**, дифенільним **III-IV**, піразольним **V** чи бензодіоксановим **VI** фрагментами характерними є протипухлинна [3], протизапальна [4,5], протівірусна [5,6], антимікробна [5,7], антиоксидантна [8] дії (схема 1). Одним із перспективних напрямів розвитку відзначеної тематики є синтез і дослідження біологічної активності 3-меркапто-1,2,4-тріазолів з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним субституентом, враховуючи, що серед структурно подібних похідних виявлено сполуки з традиційними для похідних диклофенаку аналгетичною та протизапальною активностями **VII-IX** [9-11], а також високоактивні антимікробні агенти **X** [12].

Мета роботи

Синтез нових 4-заміщених похідних 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах для скринінгу протизапальної активності.

Матеріали і методи дослідження

Вихідний гідразид 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти одержали з диклофенаку натрію за відомими методиками [9–11]. Синтетичні дослідження здійснили з використанням реактивів компаній «Merck» (Дармштадт, ФРН) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Спектри ПМР вимірювали на приладі «Varian VXR-400», розчинник DMSO-*d*₆, стандарт – тетраметилсилан. Температури плавлення (Т. пл.) визначили на поляризаційному мікроскопі «NAGEMA-K8», що споряджений нагрівальним столиком «Voetius», за допомогою цифрового термометра «Ama-digit ad 14 th» при швидкості нагрівання 4°C/хв. Елементний аналіз виконали на

елементному аналізаторі «Perkin-Elmer 2400, Series II, CHNS/O analyzer». Вивчення протизапальної активності здійснювали на 112 статевозрілих щурах масою 220–260 г, поділених на 16 груп по 7 тварин у кожній. набряк викликали субплантарним уведенням у праву задню кінцівку 0,1 мл 1% розчину карагеніну. Досліджувані сполуки в дозах 10 та 20 мг/кг після розчинення в ДМСО та воді для ін'єкцій (1:4) вводили одноразово внутрішньочеревно за одну годину до моделювання набряку. Контрольній групі тварин вводили еквівалентні кількості розчинників. Ступінь набрякості здорової та ушкодженої кінцівок вимірювали за допомогою плетизмографа.

Результати та їх обговорення

При взаємодії гідразиду 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти з етил- або фенілізотіоціанатом у середовищі ізопропанолу синтезовано *N*'-ацильовані 4-етил(феніл)заміщені тіосемікарбазиди **1a-b**. Останні під дією КОН у водному середовищі прогнозовано циклізують з утворенням відповідних похідних 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у положенні 5 (сполуки **2a-b**), (схема 2).

У результаті реакції сполук **2a-b** шляхом генерування калійних солей *in situ* з *N*-заміщеними 2-хлороацетамідами на основі ароматичних амінів та 2-аміно-4,5-диметилтіофену як алкілюючими реагентами успішно одержали *S*-алкільовані похідні 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил(феніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу **3a-g** та **4a-b** (схема 3). Взаємодією **2a-b** в аналогічних умовах із 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанолами синтезовано 3-піразолінзаміщені 4*H*-1,2,4-тріазоли (**5a-f**), що обґрунтовано встановленим значним фармакологічним потенціалом похідних піразолінів [15,16], зокрема тріазолзаміщених [17,18].

Схема 1

Похідні 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу як потенційні протизапальні агенти

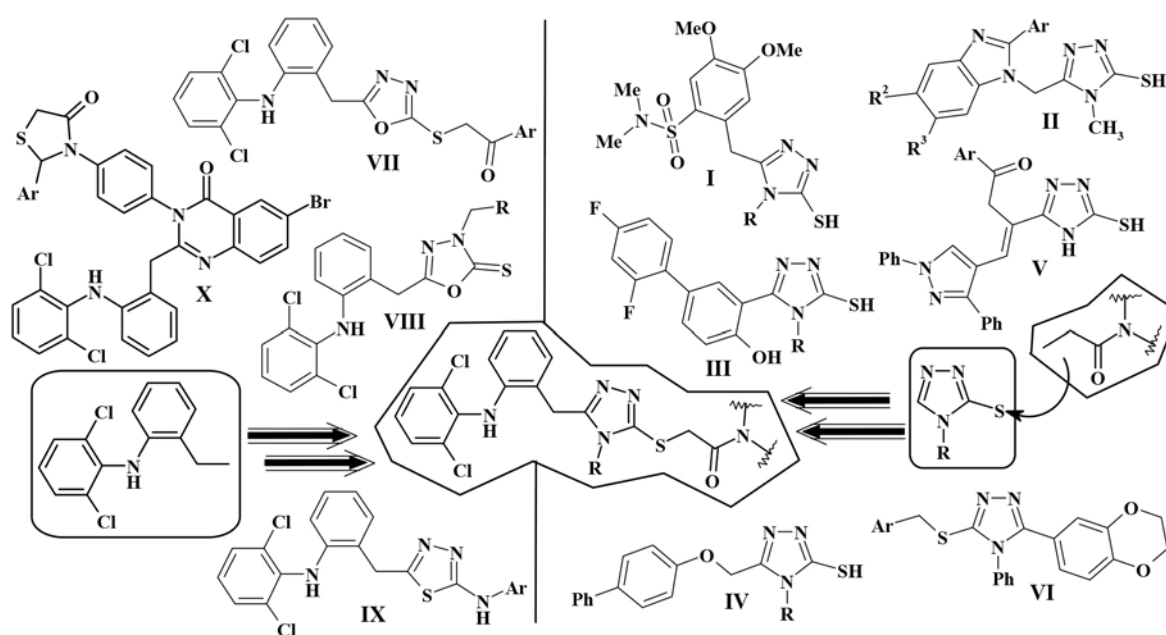


Схема 2

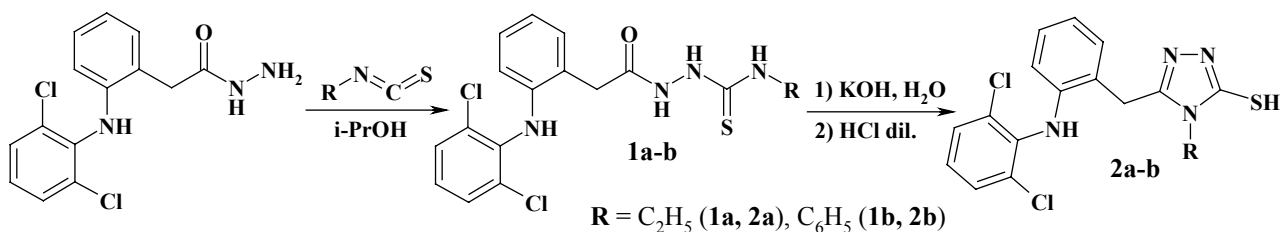
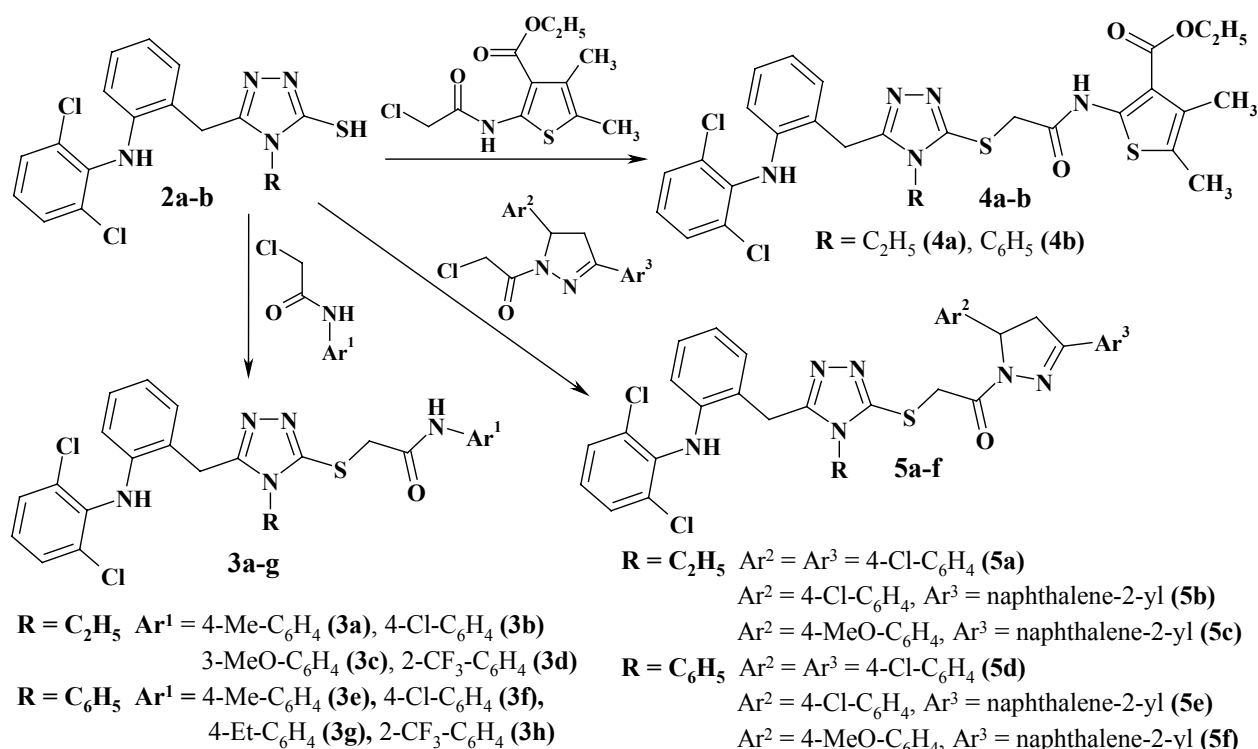


Схема 3



Структуру синтезованих сполук підтверджено методом спектроскопії ПМР. У спектрах ПМР 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (2a-b) та їх *S*-алкілованих похідних (3, 4, 5) фрагмент диклофенаку утворює субспектр з трьох дублетів та трьох триплетів у ділянці 6,20–7,60 м. ч., який, в основному, накладається з сигналами ароматичних протонів фенільного радикала в *N*⁴-положенні тріазольного циклу (2b, 3f-g, 4b, 5e-f), *N*-арилацетамідного угруповання (3a-d, 3f-g) й 3,5-діарилпіразолінів (5c, 5e-f). Необхідно відзначити, що NH-протон дифеніламіногрупи утворює синглет при 6,96 м. ч. (2b) або 7,18 м. ч. (2a), котрий дещо зміщується в бік слабкого магнітного поля у випадку *S*-алкілованих похідних (сполуки 3, 4, 5) і проявляється при 7,42–7,70 м. ч. у вигляді синглету або мультиплету, що утворений разом з іншими ароматичними протонами. Протони N-C₂H₅-групи 4-етилзаміщених похідних (2a, 3a-d, 5c) утворюють триплет в області 1,08–1,12 м. ч. (*J*=7,0–7,2 Гц) і кватрет при 3,96–4,03 м.ч. (*J*=7,0–7,3 Гц). Сигнал протонів метиленової групи бензильного фрагмента проявляється як синглет при 3,93–4,04 м. ч. (2b, 3f-g, 4b, 5e-f, R=C₆H₅) або 4,18–4,25 м. ч. (2a, 3a-d, 4a, R=C₂H₅).

Водночас метиленова група S-CH₂CO характерна синглетом в області 4,11–4,16 м. ч. (3a-d, 3f-g), 4,21 м. ч. (4b) і дублетом дублетів (5c, 5f) або двома дублетами (5e) при ~4,53–4,64 м. ч. Для 2-(4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл)-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанонів (5c, 5e-f) наявний характерний субспектр піразолінового циклу з АМХ-системою фрагмента CH₂CH, кожен із протонів котрої виявляється дублетом дублетів. Сигнал протона амідної групи CONH утворює синглет у ділянці слабого магнітного поля при 10,24–10,47 м. ч. (3a-d, 3f-g) або 11,65 м. ч. (4b).

Вивчення протизапальної активності сполук 2b, 3a, 3b, 3f, 4b і 5c здійснювали на моделі карагенінового набряку в шурів. Антиексудативну активність (AEA) визначали через 90 та 180 хвилин після введення флогогену за ступенем зменшення набряку в досліджуваних групах у порівнянні з контролем і показували у відсотках, розраховуючи за формулою [13, 14]:

$$AEA = \frac{\Delta V_k - \Delta V_{dr}}{\Delta V_k} \cdot 100\%$$

де ΔV_k – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у групі контролю, ΔV_{dr} – середня різниця об'ємів набряклої та здорової кінцівок у дослідній групі.

Ступінь виразності протизапальної активності сполук порівнювали з диклофенаком натрію в одній дозі 10 мг/кг. Результати досліджень опрацьовували за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу з повторюваними вимірюваннями з використанням середовища для статистичних обчислень R 3.1.1. Як незалежні фактори, що впливають на розмір антиексудативної активності, враховували час після введення карагеніну та досліджувану групу (контроль, референтний препарат або досліджувана сполука). Статистичну значущість відмінності p визначали за допомогою F-критерію Фішера. Дані засвідчили (табл. 1), що сполуки **2b** та **3f** не виявили протизапальної активності.

Таблиця 1

Антинабрякова активність досліджуваних сполук

№ з/п	Сполука або еталонний препарат	Доза, мг/кг	Антинабрякова активність, %		р у порівнянні з контролем
			90 хвилин	180 хвилин	
1	Контроль		0	0	-
2	Диклофенак	10 ^a	41,2	60,3	0,0027
		10 ^b	49,9	69,3	9,5×10 ⁻⁶
3	2b	10	4,1	9,4	0,66
		20	6,4	9,4	0,52
4	3a	10	16,3	20,0	0,14
		20	10,9	16,4	0,21
5	3b	10	19,1	40,9	0,019
		20	47,9	72,6	9,9×10 ⁻⁶
6	3f	10	10,7	6,9	0,51
		20	8,3	8,5	0,37
7	4b	10	24,4	35,1	0,030
		20	22,8	29,5	0,059
8	5c	10	35,1	50,6	0,0024
		20	54,1	76,8	1,6×10 ⁻⁵

Примітки: 10^a – значення активності диклофенаку в дозуванні 10 мг/кг у порівнянні з досліджуваними сполуками в концентрації 10 мг/кг; 10^b – значення активності диклофенаку в дозуванні 10 мг/кг у порівнянні з досліджуваними сполуками в концентрації 20 мг/кг.

Незначну протинабрякову активність показали сполуки **4b** і **3a**, котра значно поступалась диклофенаку натрію і статистично не значуще відрізнялась від вимірювань у контрольній групі. Натомість похідні **3b** і **5c** виявили значну статистично значущу протинабрякову дію, котра посилювалась зі збільшенням дози препарату і була співмірною із референс-препаратом (рис. 1).

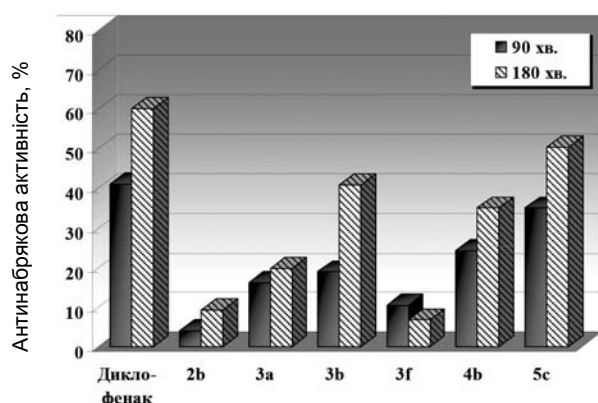
З огляду на результати варто відзначити, що модифікація по SH-групі є виправданим підходом до пошуку нових протизапальних агентів у ряді 4-заміщених 4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів з 2-(2,6-дихлорофеніламіно) бензильним фрагментом у молекулах. Найбільш оптимальними структурними фрагментами, котрі суттєво впливають на прояв активності, є наявність С₂Н₅-групи у N4-положенні та піразолінового субституенту в бічному ланцюзі тріазольного циклу.

Експериментальна частина. Структура та склад ключових синтезованих сполук підтверджені спектроскопією ПМР, дані елементного аналізу відповідають вирахуванню (±0,3%).

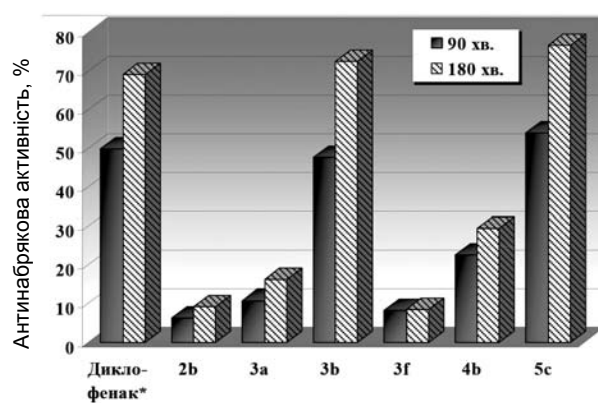
Загальна методика синтезу 4-заміщених 1-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-фенілацетил]тіосемікарбазидів (1a-b). У круглодонну колбу місткістю 100 мл поміщають 0,01 моль вихідного гідразиду, розчиняють при нагріванні у 30 мл ізопропанолу, додають 0,01 моль етил- або фенілізотіоціанату та нагрівають під зворотним холодильником 15–20 хв до утворення білого осаду. Після повного охолодження реакційної суміші осад відфільтровують, промивають ізопропанолом, висушують і перекристалізують з ацетатної кислоти.

1-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)фенілацетил]-4-етилтіосемікарбазид (1a). Вихід 84%. Т. пл. 208–209°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,06т (3H, J=7.0 Hz, CH₂CH₃), 3,46квінт (2H, J=6.4 Hz, CH₂CH₃), 3,64с (2H, CH₂CO), 6,31д (1H, J=7.9 Hz, аром.), 6,87т (1H, J=7.4 Hz, аром.), 7,06т (1H, J=7.7 Hz, аром.), 7,17т (1H, J=7.9 Hz, аром.), 7,22д (1H, J=7.5 Hz, аром.), 7,52д (2H, J=8.0 Hz, аром.), 8,02с, 8,06с, 9,26с, 10,21с (4H, 4*NH).

1-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)фенілацетил]-4-фенілітіосемікарбазид (1b). Вихід 91%. Т. пл. 168–169°C.



А



Б

Рис. 1 (а, б). Значення антиексудативної активності в порівнянні з контролем сполук **2b**, **3a**, **3b**, **3f**, **4b** та **5c** у концентраціях 10 мг/кг (А) та 20 мг/кг (Б).

Примітка до рис. 1 а: референс-препарат і синтезовані сполуки досліджувались в однакових дозах – 10 мг/кг.

Примітка до рис. 1 б: * – доза препарату порівняння становила 10 мг/кг, досліджуваних сполук – 20 мг/кг.

Загальна методика синтезу 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил(феніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів (**2 a-b**). У круглодонну колбу поміщають 0,01 моль відповідного тіосемікарбазиду, додають еквімолярну кількість КОН у 25 мл води та нагрівають під зворотним холодильником 2 год. Реакційну суміш охолоджують, доводять рН до 6,0–7,0 кислотою хлоридною розведеною, продукт реакції, що утворився у вигляді білого осаду, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА – ацетатна кислота (1:2).

5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол (**2a**). Вихід 84%. Т. пл. 217–218°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,08т (3H, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃), 3,96кв (2H, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 4,20с (2H, 5-CH₂, триаз.), 6,22д (1H, J = 8.0 Hz, аром.), 6,86т (1H, J = 7.5 Hz, аром.), 7,07т (1H, J = 8.0 Hz, аром.), 7,13д (1H, J = 7.3 Hz, аром.), 7,18с (1H, NH), 7,24т (1H, J = 8.0 Hz, аром.), 7,55д (2H, J = 8.0 Hz, аром.), 13,63с (1H, SH).

5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіол (**2b**). Вихід 88%. Т. пл. 248–249°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 3,93с (2H, 5-CH₂, триаз.), 6,16д (1H, J = 8.0 Hz, аром.), 6,70–6,77м (2H, аром.), 6,96с (1H, NH), 7,00т (1H, J = 6.9 Hz, аром.), 7,20т (1H, J = 7.9 Hz, аром.), 7,36–7,39м, 7,50–7,53м (7H, аром.), 13,83с (1H, SH).

Загальна методика синтезу 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил(феніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-арил(тіофен-2-іл)ацетамідів (**3a-g, 4a-b**) та 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил(феніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанонів (**5a-f**). До суспензії 0,005 моль сполуку **2a** чи **2b** в 10 мл етанолу додають 0,005 моль КОН в 5 мл етанолу і нагрівають 10–15 хв до утворення розчину. Після цього додають еквімолярну кількість відповідного N-заміщеного 2-хлороацетаміду, декілька кристалів калію йодиду та кип'яють протягом 1,5 год у колбі зі зворотним холодильником. Реакційну суміш після повного охолодження виливають на воду, осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (**3a-b, 3e-h, 4a-b, 5d-f**) або бензол – петролейний ефір (**3c-d, 5a-c**).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-метилфеніл)ацетамід (**3a**). Вихід 79%. Т. пл. 181–182°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,12т (3H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2,25с (3H, 4-CH₃-C₆H₄), 3,96кв (2H, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃), 4,11с (2H, SCH₂CO), 4,24с (2H, 5-CH₂, триаз.), 6,24д (1H, J = 7.9 Hz, аром.), 6,82т (1H, J = 7.4 Hz, аром.), 7,05т (1H, J = 7.6 Hz, аром.), 7,11д (2H, J = 8.3 Hz, аром.), 7,14д (1H, J = 7.6 Hz, аром.), 7,22т (1H, J = 8.1 Hz, аром.), 7,43д (2H, J = 8.3 Hz, аром.), 7,53д (2H, J = 8.1 Hz, аром.), 7,65с (1H, NH), 10,24с (1H, CONH).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-хлорофеніл)ацетамід (**3b**). Вихід 76%. Т. пл. 176–177°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,12т (3H, J = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 4,02кв (2H, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃), 4,14с (2H, SCH₂CO), 4,23с (2H, 5-CH₂, триаз.), 6,23д (1H, J = 8.0 Hz, аром.), 6,81т (1H, J = 7.4 Hz, аром.), 7,05т (1H, J = 7.5 Hz, аром.), 7,14д (1H, J = 7.5 Hz, аром.), 7,22т (1H, J = 8.0 Hz, аром.), 7,36д (2H, J = 8.8 Hz, аром.), 7,52д (2H,

J = 8.0 Hz, аром.), 7,58д (2H, J = 8.8 Hz, аром.), 7,63с (1H, NH), 10,47с (1H, CONH).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(3-метоксифеніл)ацетамід (**3c**). Вихід 72%. Т. пл. 150–151°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,12т (3H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 3,72с (3H, OCH₃), 4,02кв (2H, J = 7.1 Гц, CH₂CH₃), 4,13с (2H, SCH₂CO), 4,24с (2H, 5-CH₂, триаз.), 6,23д (1H, J = 7.9 Hz, аром.), 6,65д (1H, J = 8.2 Hz, аром.), 6,81т (1H, J = 7.7 Hz, аром.), 7,03–7,09м (2H, аром.), 7,14д (1H, J = 7.5 Hz, аром.), 7,21д (1H, J = 7.5 Hz, аром.), 7,23–7,26м (2H, аром.), 7,53д (2H, J = 8.0 Hz, аром.), 7,65с (1H, NH), 10,33с (1H, CONH).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід (**3d**). Вихід 67%. Т. пл. 87–88°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,12т (3H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 4,03кв (2H, J = 7.2 Hz, CH₂CH₃), 4,16с (2H, SCH₂CO), 4,25с (2H, 5-CH₂, триаз.), 6,25д (1H, J = 8.2 Hz, аром.), 6,83т (1H, J = 7.7 Hz, аром.), 7,06т (1H, J = 7.6 Hz, аром.), 7,17д (1H, J = 7.7 Hz, аром.), 7,22т (1H, J = 6.9 Hz, аром.), 7,46т (1H, J = 7.7 Hz, аром.), 7,51д (1H, J = 8.7 Hz, аром.), 7,54д (2H, J = 8.1 Hz, аром.), 7,67т (1H, J = 7.5 Hz, аром.), 7,70с (1H, NH), 7,74д (1H, J = 7.6 Hz, аром.), 10,01с (1H, CONH).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-метилфеніл)ацетамід (**3e**). Вихід 81%. Т. пл. 222–223°C.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-хлорофеніл)ацетамід (**3f**). Вихід 80%. Т. пл. 214–215°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 4,04с (2H, 5-CH₂, триаз.), 4,14с (2H, SCH₂CO), 6,21д (1H, J = 8.0 Hz, аром.), 6,63д (1H, J = 6.8 Hz, аром.), 6,71т (1H, J = 7.5 Hz, аром.), 7,00т (1H, J = 7.2 Hz, аром.), 7,18т (1H, J = 8.1 Hz, аром.), 7,35–7,42м (5H, аром., NH), 7,49д (2H, J = 8.1 Hz, аром.), 7,57–7,60м (5H, аром.), 10,47с (1H, CONH).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-етилфеніл)ацетамід (**3g**). Вихід 78%. Т. пл. 173–174°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,15т (3H, J = 7.6 Hz, CH₂CH₃), 2,55кв (2H, J = 7.6 Hz, CH₂CH₃), 4,03с (2H, 5-CH₂, триаз.), 4,13с (2H, SCH₂CO), 6,20д (1H, J = 8.0 Hz, аром.), 6,63д (1H, J = 6.5 Hz, аром.), 6,71т (1H, J = 7.4 Hz, аром.), 6,99т (1H, J = 6.6 Hz, аром.), 7,14д (2H, J = 8.4 Hz, аром.), 7,19т (1H, J = 8.1 Hz, аром.), 7,39–7,41м, 7,44–7,45м (4H, аром.), 7,46с (1H, NH), 7,50д (2H, J = 8.1 Hz, аром.), 7,55–7,59м (3H, аром.), 10,27с (1H, CONH).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(2-трифторометилфеніл)ацетамід (**3h**). Вихід 69%. Т. пл. 153–154°C.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(3-карбоксіетил-4,5-диметилтіофен-2-іл)ацетамід (**4a**). Вихід 76%. Т. пл. 173–174°C.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(3-карбоксіетил-4,5-диметилтіофен-2-іл)ацетамід (**4b**). Вихід 79%. Т. пл. 183–184°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,26т (3H, J = 7.0 Hz,

OCH₂CH₃), 2,19с, 2,24с (6H, 2*CH₃, тіофен), 4,03с (2H, 5-CH₂, тріаз.), 4,19-4,24м (4H, SCH₂CO, OCH₂CH₃), 6,18д (1H, *J*=7.9 Hz, аром.), 6,59д (1H, *J*=7.3 Hz, аром.), 6,68т (1H, *J*=7.3 Hz, аром.), 6,99т (1H, *J*=7.4 Hz, аром.), 7,17т (1H, *J*=8.0 Hz, аром.), 7,25с (1H, NH), 7,45д (4H, *J*=8.1 Hz, аром.), 7,57–7,59м (3H, аром.), 11,65с (1H, CONH).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-1-[3,5-ди-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]етанон (**5a**). Вихід 71%. Т. пл. 132–133°C.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-1-[5-(4-хлорофеніл)-3-(нафтален-2-іл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]етанон (**5b**). Вихід 74%. Т. пл. 143–144°C.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-1-[5-(4-метоксибеніл)-3-(нафтален-2-іл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]етанон (**5c**). Вихід 72%. Т. пл. 144–145°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 1,09т (3H, *J*=7,1 Гц, CH₂CH₃), 3,29дд (1H, *J* = 14,1, 4,3 Hz, CH₂CH), 3,70с (3H, OCH₃), 3,93-4,03м (3H, CH₂CH, 5-CH₂, тріаз.), 4,18с (2H, CH₂CH₃), 4,55дд (2H, *J*=15.2, 15.0 Hz, SCH₂CO), 5,57дд (*J*=7.6, 4.3 Hz, CH₂CH), 6,23д (1H, *J*=8.1 Hz, аром.), 6,80т (1H, *J*=7.4 Hz, аром.), 6,87д (2H, *J*=8.7 Hz, аром.), 7,04т (1H, *J*=7.7 Hz, аром.), 7,12д (1H, *J*=7.1 Hz, аром.), 7,17–7,22м (3H, аром.), 7,51д (2H, *J*=8.2 Hz, аром.), 7,54–7,58м (2H, аром.), 7,62с (1H, NH), 7,94–8,03м (4H, аром.), 8,21с (1H, аром.).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-1-[3,5-ди-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]етанон (**5d**). Вихід 76%. Т. пл. 175–176°C.

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-1-[5-(4-хлорофеніл)-3-

(нафтален-2-іл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]етанон (**5e**). Вихід 74%. Т. пл. 207–208°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 3,35дд (1H, *J*=13.2, 4.8 Hz, CH₂CH), 3,97-4,05м (3H, CH₂CH, 5-CH₂, тріаз.), 4,53д, 4,64д (2H, *J*=15.4 Hz, SCH₂CO), 5,62дд (*J* = 7.0, 4.8 Hz, CH₂CH), 6,21д (1H, *J*=8.0 Hz, аром.), 6,63д (1H, *J*=7.2 Hz, аром.), 6,70т (1H, *J*=7.3 Hz, аром.), 6,99т (1H, *J*=8.0 Hz, аром.), 7,18т (1H, *J*=8.1 Hz, аром.), 7,29д (2H, *J*=8.6 Hz, аром.), 7,35–7,39м (4H, аром.), 7,42с (1H, NH), 7,49д (2H, *J*=8.1 Hz, аром.), 7,56–7,61м, 7,95–8,05м (9H, аром.), 8,22с (1H, аром.).

2-{5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-1-[5-(4-метоксибеніл)-3-(нафтален-2-іл)-4,5-дигідропіразол-1-іл]етанон (**5f**). Вихід 77%. Т. пл. 193–194°C. ЯМР ¹H, δ, м. ч.: 3,31дд (1H, *J*=13.7, 4.1 Hz, CH₂CH), 3,70с (3H, OCH₃), 3,97дд (1H, *J*=13.7, 7.1 Hz, CH₂CH), 4,01с (2H, 5-CH₂, тріаз.), 4,57дд (2H, *J*=15.4, 8.2 Hz, SCH₂CO), 5,56дд (*J*=7.1, 4.1 Hz, CH₂CH), 6,20д (1H, *J*=8.0 Hz, аром.), 6,63д (1H, *J*=7.4 Hz, аром.), 6,70т (1H, *J*=7.4 Hz, аром.), 6,86д (2H, *J*=8.7 Hz, аром.), 6,99т (1H, *J*=7.5 Hz, аром.), 7,15–7,20м, 7,38–7,40м (5H, аром.), 7,44с (1H, NH), 7,50д (2H, *J*=8.0 Hz, аром.), 7,56–7,61м, 7,95–8,05м (9H, аром.), 8,23с (1H, аром.).

Висновки

1. Синтезовано похідні 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу, на основі яких в реакції *S*-алкілювання одержали групу 2-(4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл)заміщених *N*-арил(тіофен-2-іл)ацетамідів та 1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанонів.

2. За результатами вивчення протизапальної активності виявлено високоактивні сполуки **3b** і **5c** з ефектом на рівні диклофенаку натрію.

Список літератури

- Kumar S.S. Synthesis and biological applications of triazole derivatives – a review / S.S. Kumar, H.P. Kavitha // Mini-Reviewers in Organic Chemistry. – 2013. – Vol. 10. – P. 40–65.
- Design, synthesis and trypanocidal evaluation of novel 1,2,4-triazoles-3-thiones derived from natural piperine / T.N. Franklim, L. Freire-de-Lima, J. de Nazareth Sa Diniz et al. // Molecules. – 2013. – Vol. 18. – P. 6366–6382.
- Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors / Y.-P. Hou, J. Sun, Z.-H. Pang et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19. – P. 5948–5954.
- 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties / H. Kumar, S.A. Javed, S.A. Khan et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – P. 2688–2698.
- Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunilal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents / S.G. Kucukguzel, I. Kucukguzel, E. Tatar et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – P. 893–901.
- Conversion of some 2(3*H*)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity / A.I. Hashem, A.S.A. Youssef, K.A. Kandeel et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – P. 934–939.
- Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformation analysis studies / P. Zoumpoulakis, Ch. Camoutsis, G. Pairas et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – Vol. 20. – P. 1569–1583.
- Synthesis and antioxidant properties of novel *N*-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class / C. Kus, G. Ayhan-Kilcigil, S. Ozbey et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 4294–4303.
- Synthesis, pharmacological screening and *in silico* studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents / M.B. Palkar, A.S. Singhai, P.M. Ronad et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – Vol. 22. – P. 2855–2866.
- Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenicity studies of novel *S*-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of Diclofenac acid as nonulcerogenic derivatives / S.V. Bhandari, K.G. Bothara, M.K. Raut et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 1822–1831.
- Amir M. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives / M. Amir, K. Shikha // Eur. J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 39. – P. 535–545.
- Patel N.B. Synthesis and antimicrobial evaluation of

- new (4-oxothiazolidinyl)-quinazolin-4(3*H*)-ones of 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetic acid / N.B. Patel, V.N. Patel // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* – 2007. – Vol. 6(4). – P. 251–258.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
 14. Гацура В.В. Методи первичного фармакологічного дослідження біологічески активних речовин / В.В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 142 с.
 15. Synthesis, biological evaluation of novel 4,5-dihydro-2*H*-pyrazole 2-hydroxyphenyl derivatives as BRAF inhibitors / J.-J. Liu, H. Zhang, J. Sun et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – P. 6089–6096.
 16. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of pyrazole and pyrazoline derivatives as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents. Part 2 / M.A.-A. El-Sayed, N.I. Abdel-Aziz, A.A.-M. Abdel-Aziz et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – P. 3306–3316.
 17. Bayrak H. Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities / H. Bayrak, A. Demirbas, N. Demirbas // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 4726–4732.
 18. Ozkay U.D. Antinociceptive activities of some triazole and pyrazoline moieties-bearing compounds / U.D. Ozkay, O.D. Can, Z.A. Kaplancikli // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21. – P. 1056–1061.
- References**
1. Kumar, S. S., & Kavitha, H. P. (2013) Synthesis and biological applications of triazole derivatives – a review. *Mini-Reviewers in Organic Chemistry*, 5, 40–65.
 2. Franklim, T. N., Freire-de-Lima, L., de Nazareth Sa Diniz, J., Previato, J.O., Castro, R. N., Mendonca-Previato, L., & Freire-de-Lima, M. E. (2013) Design, synthesis and trypanocidal evaluation of novel 1,2,4-triazoles-3-thiones derived from natural piperine. *Molecules*, 18, 6366–6382. doi: 10.3390/molecules18066366.
 3. Hou, Y.-P., Sun, J., Pang, Z.-H., Lu, P.-C., Li, D.-D., Yan, L., et al. (2011) Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 5948–5954.
 4. Kumar, H., Javed, S. A., Khan, S. A., & Amir, M. (2008) 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxyacetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 2688–2698. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.01.039.
 5. Kucukguzel, S. G., Kucukguzel, I., Tatar, E., Rollas, S., Sahin, F., Gulluce, M., et al. (2007) Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 893–901. doi:10.1016/j.ejmech.2006.12.038.
 6. Hashem, A. I., Youssef, A. S. A., Kandeel, K. A., & Abou-Elmagd, W. S. I. (2007) Conversion of some 2(3*H*)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 934–939. doi:10.1016/j.ejmech.2006.12.032.
 7. Zoumpoulakis, P., Camoutsis, Ch., Pairas, G., Sokovic M., Glamoclija J., Potamitis C., & Pitsas A. (2012) Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformation analysis studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 1569–1583. doi: 10.1016/j.bmc.2011.
 8. Kus, C., Ayhan-Kilcigil, G., Ozbey, S., Kaynak, F. B., Kaya, M., Coban, T., & Can-Eke B. (2008) Synthesis and antioxidant properties of novel *N*-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 4294–4303. doi: 10.1016/j.bmc.2008.02.077.
 9. Palkar, M. B., Singhai, A. S., Ronad, P. M., Vishwanathswamy, A. H. M., Boreddy, T. S., Veerapur, V. P., et al. (2014) Synthesis, pharmacological screening and *in silico* studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 2855–2866. doi: 10.1016/j.bmc.2014.03.043.
 10. Bhandari, S. V., Bothara, K. G., Raut, M. K., Patil, A. A., Sarkate, A. P., & Mokale, V. J. (2008) Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenicity studies of novel *S*-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of Diclofenac acid as nonulcerogenic derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 1822–1831. doi: 10.1016/j.bmc.2007.11.014.
 11. Amir, M., & Shikha, K. (2004) Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl] acetic acid derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 535–545. doi: 10.1016/j.ejmech.2004.02.008.
 12. Patel, N. B., & Patel, V. N. (2007) Synthesis and antimicrobial evaluation of new (4-oxothiazolidinyl)-quinazolin-4(3*H*)-ones of 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetic acid. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 6(4), 251–258.
 13. Stefanov, A. V. (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Guidelines for the clinical study of drugs]*. Kyiv: Avitsenna. [in Ukrainian].
 14. Gacura, V. V. (1974) *Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnykh veschestv [Methods primary pharmacological studies of biologically active substances]*. Moscow : Medicina. [in Russian].
 15. Liu, J.-J., Zhang, H., Sun, J., Wang, Z.-C., Yang, Y.-S., Li, D.-D., et al. (2012) Synthesis, biological evaluation of novel 4,5-dihydro-2*H*-pyrazole 2-hydroxyphenyl derivatives as BRAF inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 6089–6096. doi: 10.1016/j.bmc.2012.08.020.
 16. El-Sayed, M. A.-A., Abdel-Aziz, N. I., Abdel-Aziz, A. A.-M., El-Azab, A. S., & ElTahir, K. E. H. (2012) Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of pyrazole and pyrazoline derivatives as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents. Part 2. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 3306–3316. doi: 10.1016/j.bmc.2012.03.044.
 17. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N., & Karaoglu, S. A. (2010) Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 4726–4732. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.07.018.
 18. Ozkay, U. D., Can, O. D., & Kaplancikli, Z. A. (2012) Antinociceptive activities of some triazole and pyrazoline moieties-bearing compounds. *Med. Chem. Res.*, 21, 1056–1061. doi: 10.1007/s00044-011-9619-z.

Відомості про авторів:

Шепета Ю. Л., асистент каф. фармацевтичної хімії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, E-mail: shepeta.yulia@gmail.com.

Лелюх М. І., здобувач каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

Зіменковський Б. С., д. фарм. н., професор, ректор Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, чл.-кор. НАМН України.

Лесик Р. Б., д. фарм. н., професор, в. о. зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

Сведения об авторах:

Шепета Ю. Л., ассистент каф. фармацевтической химии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, E-mail: shepeta.yulia@gmail.com.

Лелюх М. И., соискатель каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого.

Зименковский Б. С., д. фарм. н., профессор, ректор Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, чл.-корр. НАМН Украины.

Лесык Р. Б., д. фарм. н., профессор, и. о. зав. каф. фармацевтической, органической и биорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого.

Information about authors:

Shepeta Yu. L., Teaching Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, E-mail: shepeta.yulia@gmail.com.

Lelyukh M. I., PhD student, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halatsky Lviv National Medical University.

Zimenzovsky B. S. PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Chancellor of Danylo Halatsky Lviv National Medical University.

Lesyk R. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halatsky Lviv National Medical University.

Надійшла в редакцію 22.12.2015 р.