



УДК 547.789.18:547.796.1

## СИНТЕЗ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ 2-(5-АРИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛ)- И 2-(1*H*-ТЕТРАЗОЛ-5-ИЛСУЛЬФАНИЛ)-*N*-ТИАЗОЛ-2-ИЛАЦЕТАМИДОВ

© 2021 г. Т. И. Чабан\*, В. Т. Фолюш\*\*, В. В. Огурцов\*, В. С. Матийчук\*\*.\*

\*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина, 79010 Львов, ул. Пекарская, 69

\*\*Львовский национальный университет имени Ивана Франко, Украина, 79005 Львов, ул. Кирилла и Мефодия, 6

Поступила в редакцию 24.08.2020 г.

После доработки 21.09.2020 г.

Принята к публикации 24.09.2020 г.

Взаимодействием хлорацетамидотиазола с 5-арилтетразолами и 5-меркаптотетразолами получены 2-(5-арилтетразол-2-ил)- и 2-(1*H*-тетразол-5-илсульфанил)-*N*-тиазол-2-илацетамиды. Проведено исследование противовоспалительных свойств синтезированных соединений *in vivo* на модели каррагенинового воспалительного отека лап крыс линии Вистар. Идентифицированы соединения, активность которых превышает активность препарата сравнения ибупрофена. Проведен молекулярный докинг к циклооксигеназе-1 и циклооксигеназе-2. Показано, что 2-[1-(2,5-диметилфенил)-1*H*-тетразол-5-илсульфанил]-*N*-тиазол-2-илацетамид обладает наибольшей аффинностью к активным центрам циклооксигеназы.

**Ключевые слова:** 2-аминотиазол, тетразол, алкилирование, противовоспалительная активность, молекулярный докинг

DOI: 10.31857/S0132342321040059

### ВВЕДЕНИЕ

Химия тиазол-содержащих соединений – динамично развивающийся раздел органической химии. Это обусловлено как теоретическим интересом, так и большим практическим значением соединений такого типа. Производные тиазола присутствуют в природных объектах и широко используются в качестве лекарственных средств. Важное место среди веществ этого класса занимают соединения, содержащие 2-аминотиазольный цикл и обладающие противоопухолевой, противовоспалительной, противовирусной, противомикробной и другими видами активности, а также нейрорепрессорным действием [1–6]. Такие соединения служат действующим веществом лекарственных препаратов. В частности, это известные препараты фамотидин, абафунгин, цефдинир, судоксикам, мелоксикам, прамипексол [7]. На сегодняшний день 2-аминотиазольный фрагмент принято считать привилегированной структурой в медицинской химии [1, 2].

Сокращения: ЦОГ – циклооксигеназа.

# Автор для связи: (тел.: +38 (067) 675-16-83; эл. почта: v\_matiychuk@ukr.net).

Не меньший интерес вызывают соединения, содержащие тетразольный цикл. Они обладают достаточно широким спектром фармакологической активности. Среди этого класса соединений найдены вещества, которые находятся на разных этапах биологических испытаний [8–10]. Кроме того, тетразольный цикл – биоизостерный к карбоксильной группе, что делает производные тетразола удобными конструкционными блоками в синтезе структур с высокой биологической активностью [10]. Следует отметить, что среди производных как тиазола [11–13], так и тетразола [14–16] найдены вещества, обладающие противовоспалительными свойствами.

Мы предположили, что соединения, сочетающие тетразольный и 2-аминотиазольный циклы в одной молекуле, могут обладать ценными фармакологическими свойствами. Таким образом, целенаправленный синтез новых соединений среди этого класса гетероциклов и дальнейшая оценка их биологической активности представляет научный и практический интерес.

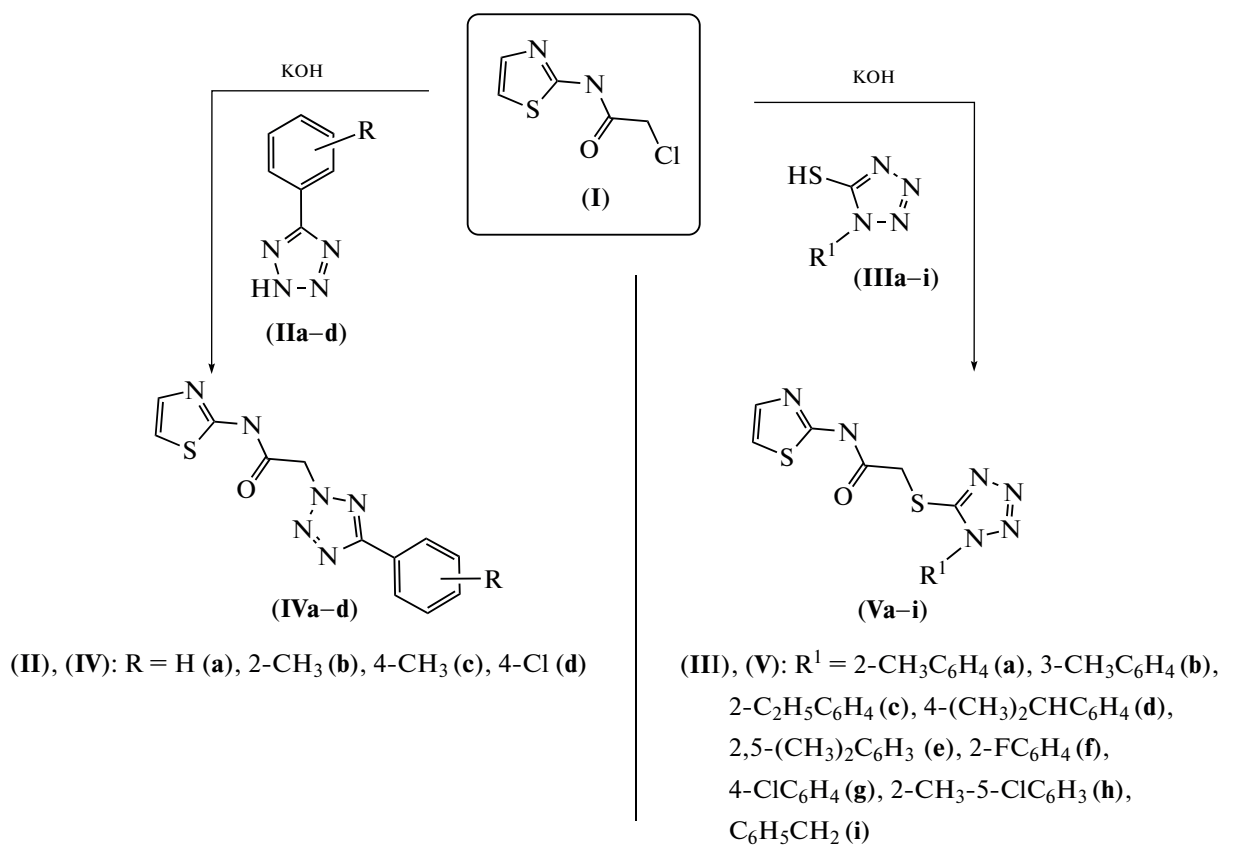
Цель данной работы – синтез, исследования противовоспалительной активности и молекулярный докинг серии 2-(5-арилтетразол-2-ил)- и

2-(1*H*-тетразол-5-илсульфанил)-*N*-тиазол-2-ил-ацетамидов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Развивая наши работы в области дизайна биологически активных азолов [17–29], мы осуществили синтез и изучили противовоспалительные свойства тиазол-тетразольных конъюгатов (**IVa–d**) и (**Va–i**). Нами установлено, что при кипячении

спиртовых растворов хлорацетамидотиазола (**I**) с 5-арилтетразолами (**IIa–d**) в присутствии гидроксида калия с высокими выходами образуются 2-(5-арилтетразол-2-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамиды (**IVa–d**) (схема 1). В аналогичных условиях при взаимодействии соединения (**I**) с 5-меркаптотетразолами (**IIIa–i**) образовывались 2-(1*H*-тетразол-5-илсульфанил)-*N*-тиазол-2-илацетамиды (**Va–i**) (схема 1).



**Схема 1.** Синтез 2-(5-арилтетразол-2-ил)- и 2-(1*H*-тетразол-5-илсульфанил)-*N*-тиазол-2-илацетамидов (**IVa–d**) и (**Va–i**).

Строение полученных соединений подтверждено при помощи <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. Сигналы всех протонов находятся в областях, которые соответствуют структуре молекулы. В частности, сигнал метиленовой группы представлен в виде синглета при 4.43–5.83 м.д. Ароматические сигналы указанных соединений наблюдаются в виде системы дублетов и мультиплетов в относительно широких пределах – в области 7.30–8.10 м.д. Сигналы тиазольного цикла представлены дублетами или мультиплетами и находятся в области 7.12–7.50 м.д. Также для данных соединений характерны синглеты NH-групп, сигналы которых наблюдаются при 12.52–12.77 м.д.

**Противовоспалительная активность синтезированных соединений (**IVa–d**) и (**Va–i**).** Классическим примером острого воспаления считают экссудативное воспаление. Противовоспалительную активность синтезированных соединений (**IVa–d**) и (**Va–i**) *in vivo* оценивали с использованием функциональной модели каррагенин-индуцированного отека лапы крысы [30]. Для сравнения в аналогичных условиях изучали противовоспалительный эффект известного лекарственного средства ибупрофена в дозе 50 мг.

Результаты этого исследования приведены в табл. 1. Как видно из представленных данных, синтезированные соединения проявляют различную противовоспалительную активность – от

**Таблица 1.** Противовоспалительное действие соединений (**IVa–d**), (**Va–i**) и ибупрофена *in vivo* на модели каррагенинового воспалительного отека лап крыс линии Вистар

Соединение или лекарственное средство	Объем отека лапы, мл	Ингибирование воспалительной реакции, %	Активность относительно ибупрофена, %
Контроль	2.20 ± 0.050	—	—
( <b>IVa</b> )	1.71 ± 0.040	22.1	55.6
( <b>IVb</b> )	1.30 ± 0.020	40.5	100
( <b>IVc</b> )	1.80 ± 0.045	15.8	39.0
( <b>IVd</b> )	1.73 ± 0.045	21.5	53.5
( <b>Va</b> )	1.61 ± 0.045	26.9	66.9
( <b>Vb</b> )	1.30 ± 0.020	26.1	64.4
( <b>Vc</b> )	1.80 ± 0.045	33.6	82.9
( <b>Vd</b> )	1.30 ± 0.020	41.0	101.9
( <b>Ve</b> )	1.21 ± 0.025	44.8	111.5
( <b>Vf</b> )	1.23 ± 0.025	21.5	53.5
( <b>Vg</b> )	1.34 ± 0.020	6.2	15.3
( <b>Vh</b> )	1.35 ± 0.025	32.7	80.8
( <b>Vi</b> )	1.32 ± 0.020	40.0	99.5
Ибупрофен	1.31 ± 0.020	40.5	100

практически полного ее отсутствия до выраженного противовоспалительного эффекта. В частности, среди 2-(5-арилтетразол-2-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамидов только для соединения (**IVb**) показатель ингибирования воспалительной реакции составлял 40.5%, что соизмеримо с данным показателем препарата сравнения ибупрофена. Для всех остальных 2-(5-арилтетразол-2-ил)-*N*-тиазол-2-илацетамидов противовоспалительный эффект был ниже стандартного показателя. Значительно более выраженную противовоспалительную активность проявляли 2-(1*H*-тетразол-5-илсульфанил)-*N*-тиазол-2-илацетамиды. В процессе изучения их противовоспалительной активности выделены три высокоактивные соединения (**Vd**), (**Ve**) и (**Vi**) с выраженным противовоспалительным эффектом, которые по показателям активности приближаются к аналогичным показателям препарата сравнения ибупрофена или превышают его действие.

**Молекулярный докинг.** Молекулярный докинг синтезированных соединений проводили с использованием программного пакета OpenEye (<https://www.eyesopen.com>), выявлено их связывание с целевыми белками циклооксигеназами (ЦОГ) – ЦОГ-1 (1HT5) и ЦОГ-2 (1CX2), кристаллографические модели которых доступны в Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)). В качестве референтных соединений были использованы нестероидные противовоспалительные препараты из группы неселективных ингибиторов ЦОГ-1 (аспирин, диклофенак, ибупрофен, флурбипрофен,

индометацин, кетопрофен, кеторолак), а также селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, парекоксиб, лумиракоксиб, эторикоксиб). Перед проведением молекулярного докинга с помощью программы Omega 2 (<https://www.eyesopen.com/omega>) были сгенерированы возможные *R*-, *S*-, *цис*- и *транс*-изомеры лигандов и их конформеры. Молекулярный докинг сгенерированных соединений проводили с помощью программы Hybrid (<https://www.eyesopen.com/search?term=hybrid>), в которой для увеличения эффективности докинга используется информация, имеющаяся как в кристаллографической модели белка, так и в связанном с ним лиганде соответствующей модели. В результате получены величины скоринг-функции связывания (Hybrid Chemgauss4), в соответствии с которыми были ранжированы все исследованные соединения. В табл. 2 приведены рассчитанные величины скоринг-функции связывания с активными центрами ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Анализ полученных результатов молекулярного докинга показывает, что наибольшей аффинностью к активным центрам ЦОГ-1 и ЦОГ-2 обладает соединение (**Ve**). С использованием онлайн-сервиса ProteinsPlus (<https://proteins.plus>) программой PoseView была выполнена 2D-визуализация связывания соединения (**Ve**) с активным центром циклооксигеназы (рис. 1). Связывание (**Ve**) с ЦОГ-1 происходит за счет образования двух водородных связей между лигандом и остатком Arg120A и гидрофобного взаимодействия с Leu352A, а в случае ЦОГ-2 образуются четыре водородные связи с

**Таблица 2.** Величины скоринг-функции связывания исследованных соединений (IVa–d), (Va–i) и лекарственных средств циклооксигеназами

Соединение или лекарственное средство	Скоринг-функция связывания (HYBRID Chemgauss4)	
	1HT5 (ЦОГ-1)	1CX2 (ЦОГ-2)
(IVa)	–5.8473	–6.5476
(IVb)	–7.5894	–8.3473
(IVc)	–6.8277	–9.8217
(IVd)	–6.7695	–10.6436
(Va)	–8.1091	–10.0272
(Vb)	–6.6314	–8.8806
(Vc)	–6.6273	–9.5729
(Vd)	–7.1038	–10.2140
(Ve)	–8.3798	–11.0332
(Vf)	–6.2448	–10.7495
(Vg)	–6.6809	–8.7692
(Vh)	–7.4041	–6.0411
(Vi)	–5.9017	–7.6315
Аспирин	–7.9772	–8.0863
Диклофенак	–8.2990	–9.6989
Эторикоксиб	0.4897	–10.4658
Флурбипрофен	–12.7276	–9.2395
Ибупрофен	–12.1261	–7.8091
Индометацин	–8.8432	–7.5284
Кетопрофен	–10.0030	–6.4256
Кеторолак	–9.9825	–10.2856
Лумиракоксиб	–10.3117	–9.7306
Мелоксикам	–6.6105	–11.2182
Парекоксиб	–8.2737	–10.4472

остатками Arg513D, Tyr355D, Leu352D и происходит гидрофобное взаимодействие с остатками Val523D, Leu352D, Ala527D.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Материалы и оборудование.** Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц) растворов веществ в  $\text{DMSO}-d_6$  регистрировали на спектрометре Mercury VX-400 (400 МГц; Varian, США), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определяли в открытых капиллярных трубках на электротермическом приборе ПТП-М (МЛК-Сервис, Россия). Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах Silica gel 60 F254 (Merck, Германия). Элементный анализ выполняли на приборе Elementar Vario L cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). В качестве исходных соединений использо-

вали коммерчески доступные реагенты (Merck, Германия; Sigma-Aldrich, США).

**Общая методика синтеза 2-(5-арилтетразол-2-ил)- $N$ -тиазол-2-илацетамидов (IVa–d) и 2-(1 $H$ -тетразол-5-илсульфанил)- $N$ -тиазол-2-илацетамидов (Va–i).** В круглодонную колбу с обратным холодильником помещали 0.53 г (3 ммоль) хлорацетамидотетразола (I), 3 ммоль 5-арилтетразола (IIa–d) или 5-меркаптотетразола (IIIa–i), 0.17 г (3 ммоль) гидроксида калия и 10 мл этанола. Реакционную смесь кипятили 5 ч, охлаждали и разбавляли 50 мл воды. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–DMF (1 : 1).

**2-(5-Фенилтетразол-2-ил)- $N$ -тиазол-2-илацетамид (IVa).** Выход 59%. Т. пл. 140–145°C. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $J$ , Гц): 12.77 (с, 1H, NH), 8.10 (дд,  $J$  9.2, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.56–7.48 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.43 (д,  $J$  3.5, 1H, тиазол), 7.12 (д,  $J$  3.4, 1H, тиазол), 5.81 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ). Найдено, %: C 50.28; H 3.47; N 29.40.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 50.34; H 3.52; N 29.35.

**2-[5-(2-Метилфенил)-2 $H$ -тетразол-2-ил]- $N$ -тиазол-2-илацетамид (IVb).** Выход 60%. Т. пл. 135–136°C. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $J$ , Гц): 12.74 (с, 1H, NH), 7.97 (д,  $J$  7.4, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.44 (д,  $J$  3.5, 1H, тиазол), 7.41–7.30 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.12 (д,  $J$  3.6, 1H, тиазол), 5.82 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ). Найдено, %: C 51.96; H 4.04; N 27.91.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 51.99; H 4.03; N 27.98.

**2-[5-(4-Метилфенил)-2 $H$ -тетразол-2-ил]- $N$ -тиазол-2-илацетамид (IVc).** Выход 68%. Т. пл. 160–161°C. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $J$ , Гц): 12.70 (с, 1H, NH), 7.97 (д,  $J$  7.9, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.44 (д,  $J$  3.5, 1H, тиазол), 7.32 (д,  $J$  8.1, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.13 (д,  $J$  3.6, 1H, тиазол), 5.79 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: C 52.12; H 4.11; N 28.00.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 51.99; H 4.03; N 27.98.

**2-[5-(4-Хлорфенил)-2 $H$ -тетразол-2-ил]- $N$ -тиазол-2-илацетамид (IVd).** Выход 71%. Т. пл. 180–181°C. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $J$ , Гц): 12.73 (с, 1H, NH), 8.10 (д,  $J$  7.9, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.55 (д,  $J$  8.0, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.44 (д,  $J$  3.6, 2H, тиазол), 7.14 (д,  $J$  3.6, 1H, тиазол), 5.83 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ). Найдено, %: C 44.85; H 2.79; N 26.15.  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_6\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 44.93; H 2.83; N 26.20.

**2-[[1-(2-Метилфенил)-1 $H$ -тетразол-5-ил]тио]- $N$ -тиазол-2-илацетамид (Va).** Выход 85%. Т. пл. 201–202°C. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $J$ , Гц): 12.56 (с, 1H, NH), 7.63–7.46 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_4$  + тиазол), 7.24 (д,  $J$  3.6, 1H, тиазол), 4.45 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.06 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: C 47.11; H 3.59; N 25.25.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 46.97; H 3.64; N 25.28.

**2-[[1-(3-Метилфенил)-1 $H$ -тетразол-5-ил]тио]- $N$ -тиазол-2-илацетамид (Vb).** Выход 79%. Т. пл. 190–191°C. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $J$ , Гц): 12.56 (с, 1H, NH), 7.59–7.47 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_4$  + тиазол), 7.24 (д,  $J$  3.6,

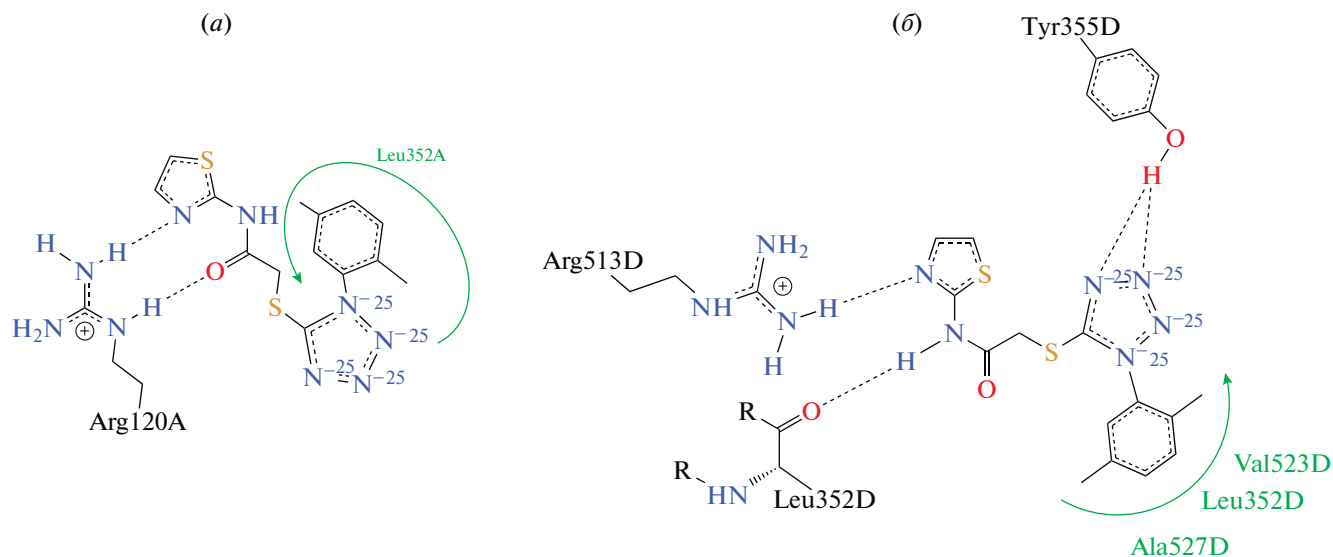


Рис. 1. 2D-визуализация связывания соединения (Ve) с активным центром: (а) – ЦОГ-1 (1HT5); (б) – ЦОГ-2 (1CX2).

1H, тиазол), 4.46 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.43 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 46.92; Н 3.70; N 25.35. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 46.97; Н 3.64; N 25.28.

**2-[1-(2-Этилфенил)-1H-тетразол-5-илсульфанил]-N-тиазол-2-илацетамид (Vc).** Выход 79%. Т. пл. 185–186°C. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (*J*, Гц): 12.56 (с, 1H, NH), 7.68–7.49 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + тиазол), 7.25 (д, *J* 3.6, 1H, тиазол), 4.46 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.33 (дд, *J* 7.6, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.03 (т, *J* 7.5, 3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 48.41; Н 3.95; N 25.25. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 48.54; Н 4.07; N 24.26.

**2-[1-(4-Изопропилфенил)-1H-тетразол-5-илсульфанил]-N-тиазол-2-илацетамид (Vd).** Выход 87%. Т. пл. 199–200°C. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (*J*, Гц): 12.56 (с, 1H, NH), 7.60 (д, *J* 8.6, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54 (д, *J* 8.6, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.50 (д, *J* 3.6, 1H, тиазол), 7.25 (д, *J* 3.6, 1H, тиазол), 4.46 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.06–2.99 (м, 1H, CH), 1.27 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 49.88; Н 4.54; N 23.39. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 49.98; Н 4.47; N 23.31.

**2-[1-(2,5-Диметилфенил)-1H-тетразол-5-илсульфанил]-N-тиазол-2-илацетамид (Ve).** Выход 76%. Т. пл. 223–224°C. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (*J*, Гц): 12.54 (с, 1H, NH), 7.50 (д, *J* 3.6, 1H, тиазол), 7.45–7.40 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.32 (с, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.25 (д, *J* 3.6, 1H, тиазол), 4.44 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.35 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 48.47; Н 4.12; N 24.39. C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 48.54; Н 4.07; N 24.26.

**2-[1-(2-Фторфенил)-1H-тетразол-5-илсульфанил]-N-тиазол-2-илацетамид (Vf).** Выход 83%. Т. пл. 214–215°C. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (*J*, Гц): 12.54 (с, 1H, NH), 7.84–7.77 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.67 (т, *J* 9.1, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.55–7.50 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> + тиазол), 7.25 (д,

*J* 3.6, 1H, тиазол), 4.47 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 42.79; Н 2.66; N 24.84. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 42.85; Н 2.70; N 24.98.

**2-[1-(4-Хлорфенил)-1H-тетразол-5-илсульфанил]-N-тиазол-2-илацетамид (Vg).** Выход 88%. Т. пл. 240–241°C. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (*J*, Гц): 12.52 (с, 1H, NH), 7.77 (с, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.50 (д, *J* 3.5, 1H, тиазол), 7.25 (д, *J* 3.5, 1H, тиазол), 4.46 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 40.64; Н 2.60; N 23.96. C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 40.85; Н 2.57; N 23.82.

**2-[1-(2-Метил-5-хлорфенил)-1H-тетразол-5-илсульфанил]-N-тиазол-2-илацетамид (Vh).** Выход 81%. Т. пл. 236–237°C. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (*J*, Гц): 12.56 (с, 1H, NH), 7.81–7.69 (м, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.60 (д, *J* 8.4, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.50 (д, *J* 3.5, 1H, тиазол), 7.25 (д, *J* 3.5, 1H, тиазол), 4.45 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.04 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 42.51; Н 2.98; N 22.88. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 42.56; Н 3.02; N 22.91.

**2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-илсульфанил)-N-тиазол-2-илацетамид (Vi).** Выход 72%. Т. пл. 160–161°C. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР (*J*, Гц): 12.52 (с, 1H, NH), 7.50 (д, *J* 3.5, 1H, тиазол), 7.44–7.36 (м, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.31 (д, *J* 8.0, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.25 (д, *J* 3.5, 1H, тиазол), 5.62 (с, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.41 (с, 2H, S-CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 46.80; Н 3.55; N 25.33. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 46.97; Н 3.64; N 25.28.

**Противовоспалительная активность соединений (Iva–d) и (Va–i).** Влияние на протекание экссудативной фазы воспаления изучали на модели каррагенинового воспалительного отека лап крыс линии Вистар обоих полов весом 180–250 г (*n* = 75, питомник Львовского национального медицин-

ского университета имени Данила Галицкого). Животные были разделены на 15 групп по пять крыс на группу. Одну группу использовали в качестве контрольной, остальные 14 групп (тестовые группы) – для определения противовоспалительной активности, вызванной ибупрофеном и 13 соединениями: (IVa–d) и (Va–i). Препарат сравнения ибупрофен (50 мг/кг массы тела) и испытуемые соединения (50 мг/кг массы тела) растворяли в DMSO и вводили внутривенно. Животным контрольной группы вводили DMSO в объеме 0.1 мл. Через 30 мин 0.1 мл 2%-ного раствора каррагинина в физиологическом растворе вводили под подошвенную область правой задней лапы каждой крысы. Через 4 ч после введения каррагинина объем отека лапы (мл) измеряли с помощью водяного плетизмометра (Orchid Scientific, Индия) и сравнивали уменьшение отека лапы у крыс тестовых групп по сравнению с крысами контрольной группы.

Ингибирование воспалительной реакции выражали в процентах от уменьшения объема лапы и рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Ингибирование (\%)} = \frac{V_k - V}{V_k} \times 100,$$

где  $V_k$  – увеличение объема лапы у контрольной группы животных;  $V$  – увеличение объема лапы у животных, которым вводили исследуемые вещества.

**Молекулярный докинг.** Молекулярный докинг выполняли с помощью программного пакета OpenEye (OpenEye Scientific Software Inc., США; <https://www.eyesopen.com>), который позволяет проводить *in silico* поиск молекул, обладающих средством к определенным биомишеням. Двумерные диаграммы трехмерной структуры комплексов белок–лиганд создавали с использованием программы PoseView онлайн-сервиса ProteinsPlus (<https://proteins.plus>).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия 2-(5-арилтетразол-2-ил)- и 2-(1*H*-тетразол-5-илсульфанил)-*N*-тиазол-2-илацетамидов. Исследовано *in vivo* противовоспалительное действие полученных соединений на модели каррагининового отека лап крыс линии Вистар. Найдены соединения, активность которых превышает активность препарата сравнения ибупрофена. Результаты молекулярного докинга показывают, что наибольшей аффинностью к активным центрам ЦОГ-1 и ЦОГ-2 обладает соединение (Ve).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследования на крысах линии Вистар проводились в соответствии с нормами и принципами Дирек-

тивы Совета ЕС по вопросам защиты позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных исследований.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nevagi R.J. // Pharm. Let. 2014. V. 6. P. 134–150.
2. Das D., Sikdar P., Bairagi M. // Eur. J. Med. Chem. 2016. V. 109. P. 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.12.022>
3. Kumar S., Patil M.T., Kataria R., Salunke D.B. // In: Chemical Drug Design. Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2016. P. 243–281. <https://doi.org/10.1515/9783110368826-013>
4. Chhabria M.T., Patel S., Modi P., Brahmshatriya P.S. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. V. 16. P. 2841–2862. <https://doi.org/10.2174/15680266166666160506130731>
5. Elewa S.I., Mansour E., Nassar I.F., Mekawey A.A.I. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2020. V. 46. P. 382–392. <https://doi.org/10.1134/S1068162020030061>
6. El-Helw E.A., Derbala H.A., El-Shahawi M.M., Salem M.S., Ali M.M. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2019. V. 45. P. 42–53. <https://doi.org/10.1134/S1068162019010047>
7. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. // Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications. 4th ed. Stuttgart, New York: Thieme, 2001.
8. Wei C.X., Bian M., Gong G.H. // Molecules. 2015. V. 20. P. 5528–5553. <https://doi.org/10.3390/molecules20045528>
9. Ostrovskii V.A., Trifonov R.E., Popova E.A. // Russ. Chem. Bull. 2012. V. 61. P. 768–780. <https://doi.org/10.1007/s11172-012-0108-4>
10. El-Sofany W.I., Othman D.A.A., Mahran A.M., May E.-M.A., El-Sayed W.A. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2020. V. 46. P. 393–402. <https://doi.org/10.1134/S106816202003005X>
11. Hamade E., Habib A., Hachem A., Hussein A.H., Abbas M., Hirz T., Al Masri M., Faour W.H. // Med. Chem. 2012. V. 8. P. 401–408. <https://doi.org/10.2174/1573406411208030401>
12. Deb P.K., Kaur R., Chandrasekaran B., Bala M., Gill D., Kaki V.R., Akkinepalli R.R., Mailavaram R. // Med. Chem. Res. 2014. V. 23. P. 2780–2792. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0861-4>
13. Tapkir A.S., Chitlange S.S., Bhole R.P. // Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. 2017. V. 16. P. 175–192. <https://doi.org/10.2174/18715230166666171114165958>
14. Dekhane D.V., Pawar S.S., Gupta S., Shingare M.S., Patil C.R., Thore S.N. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V. 21. P. 6527–6532. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.08.061>
15. Bekhit A.A., El-Sayed O.A., Aboulmagd E., Park J.Y. // Eur. J. Med. Chem. 2004. V. 39. P. 249–255. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2003.12.005>

16. *Al-Hourani B.J., Sharma S.K., Mane J.Y., Tuszyński J., Baracos V., Knies T., Suresh M., Pietzsch J., Wuest F.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011. V. 21. P. 1823–1826. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.057>
17. *Tupys A., Kalembkiewicz J., Ostapiuk Y., Matiichuk V., Tymoshuk O., Woźnicka E., Byczyński Ł.* // J. Therm. Anal. Calorim. 2017. V. 127. P. 2233–2242. <https://doi.org/10.1007/s10973-016-5784-0>
18. *Chaban T., Matiychuk V., Ogurtsov V., Chaban I., Harkov S., Nektegaev I.* // Pharmacia. 2018. V. 65. № 4. P. 51–62.
19. *Bazel Y., Tupys A., Ostapiuk Y., Tymoshuk O., Matiychuk V.J.* // Mol. Liq. 2017. V. 242. P. 471–477. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.07.047>
20. *Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Матуйчук В.С., Лытвын Р.З.* // Журн. орг. химии. 2008. Т. 44. С. 1712–1716. [*Obushak N.D., Gorak Yu.I., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z.* // Russ. J. Org. Chem. 2008. V. 44. P. 1689–1694.] <https://doi.org/10.1134/S1070428008110213>
21. *Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S.* // J. Heterocycl. Chem. 2010. V. 47. P. 415–420. <https://doi.org/10.1002/jhet.321>
22. *Chaban T., Klenina O., Chaban I., Ogurtsov V., Harkov S., Lelyukh M.* // Pharmacia. 2018. V. 65. № 2. P. 54–70.
23. *Pokhodylo N.T., Teslenko Y.O., Matiychuk V.S., Obushak M.D.* // Synthesis. 2009. V. 16. P. 2741–2748. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216875>
24. *Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matiychuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektegaev I.A.* // Acta Chim. Slov. 2019. V. 66. P. 103–111. <https://doi.org/10.17344/acsi.2018.4570>
25. *Походьло Н.Т., Матуйчук В.С., Обушак Н.Д.* // ХГС. 2009. С. 612–618. [*Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak N.D.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. V. 45. P. 483–488.] <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0287-6>
26. *Chaban T., Ogurtsov V., Chaban I., Myrko I., Harkov S., Lelyukh M.* // Pharmacia. 2019. V. 66. P. 27–32. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35131>
27. *Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D.* // Synthesis. 2009. V. 8. P. 1297–1300. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087992>
28. *Tsyalkovsky V.M., Kutsyk R.V., Matiychuk V.S., Obushak N.D., Klyufinskaya T.I.* // Pharm. Chem. J. 2005. V. 39. P. 245–247. <https://doi.org/10.1007/s11094-005-0126-8>
29. *Chaban T., Matiychuk V., Komarytsya O., Myrko I., Chaban I., Ogurtsov V., Nektegaev I.* // Pharmacia. 2020. V. 67. P. 121–127. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e38969>
30. *Pillai A.D., Rathod P.D., Franklin P.X., Padh H., Vasu K.K., Sudarsanam V.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. V. 317. P. 1067. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.148>

## Synthesis, Anti-Inflammatory Properties and Molecular Docking of 2-(5-Aryltetrazol-2-yl)- and 2-(1*H*-Tetrazol-5-ylsulphonyl)-*N*-Thiazol-2-ylacetamides

T. I. Chaban\*, V. T. Foliush\*\*, V. V. Ogurtsov\*, and V. S. Matiychuk\*\*,#

#Phone: +38 (067) 675-16-83; e-mail: v\_matiychuk@ukr.net

\*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, ul. Pekarskaya 69, Lviv, 79010 Ukraine

\*\*Ivan Franko National University of Lviv, ul. Kyrylla i Mefodia 6, Lviv, 79005 Ukraine

By the reaction of chloroacetamidothiazole with 5-aryltetrazoles and 5-mercaptotetrazoles 2-(5-aryltetrazol-2-yl)- and 2-(1*H*-tetrazol-5-ylsulphonyl)-*N*-thiazol-2-ylacetamides were prepared. The study of the anti-inflammatory properties of the synthesized compounds was carried out. Compounds have been identified, the activity of which exceeds the reference drug Ibuprofen. Molecular docking to cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 was carried out and it was shown that 2-[1-(2,5-dimethylphenyl)-1*H*-tetrazol-5-ylsulphonyl]-*N*-thiazol-2-ylacetamide has the highest affinity for active center of the cyclooxygenase.

*Keywords:* 2-aminothiazole, tetrazole, alkylation, anti-inflammatory activity, molecular dockin