

I. N. Яковенко, E. P. Абдурахманова, O. V. Головченко, V. V. Жирнов,
V. S. Броварець

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1. E-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Синтез та вивчення вазоактивних властивостей нових 4-функціоналізованих 1,3-оксазолів, які містять у положенні 5 залишок *N*-метил-*D*-глюкаміну

Аналіз літературних даних свідчить про перспективність пошуку препаратів з різноманітною біологічною активністю серед 1,3-оксазолів.

Метою даної роботи є розробка препаративних методів синтезу нових 4-функціоналізованих 1,3-оксазолів, які містять у положенні 5 фрагмент *N*-метил-*D*-глюкаміну, та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Результати та їх обговорення. Дослідження впливу нових похідних 1,3-оксазолу на тонічну активність попередньо активованих фенілефрином судин виявили як вазодилатуючий, так і вазоконстрикторний ефект сполук у залежності від їх концентрації та хімічної структури. У статті наведені характеристики вазодилаторної та вазоконстрикторної ефективності нових сполук порівняно з лікарськими засобами адренолітиком амідароном та інгібітором калієвих каналів 4-амінопіридином (пімадином).

Експериментальна частина. Був синтезований ряд нових 4-функціоналізованих 1,3-оксазолів, які містять у положенні 5 фрагмент *N*-метил-*D*-глюкаміну та проведена оцінка їх біологічної активності при дії на попередньо скорочені ізольовані сегменти аорти щурів селективними агоністами α_1 -адренорецепторів (фенілефрином), 5-HT_{2A}-рецепторів (серотоніном) або шляхом блокади калієвих каналів гіперкалієвим розчином Кребса.

Висновки. Встановлено, що у випадку попереднього скорочення ізольованих сегментів аорти серотоніном на відміну від активованих фенілефрином судин спостерігається лише вазоконстрикторна дія, а попереднє скорочення сегментів аорти гіперкалієвим розчином запобігає вияву будь-якої вазотонічної активності нових похідних 1,3-оксазолу. Отримані дані вказують на можливий молекулярний механізм їх біологічної активності за участі судинних адренорецепторів та калієвих каналів, інгібування яких може опосередковувати вазодилатацію, яка спостерігається при дії порівняно більш високих концентрацій сполук або вазоконстрикцію, виявлену при дії сполук у порівняно більш низьких дозах, відповідно.

Ключові слова: кровоносні судини; біологічно активні речовини; *N*-метил-*D*-глюкамін; 4-функціоналізовані 1,3-оксазоли

I. N. Iakovenko, E. R. Abdurakhmanova, O. V. Holovchenko, V. V. Zhirnov, V. S. Brovarets The synthesis and study of vasoactive properties of new 4-functionalized 1,3-oxazoles containing the *N*-methyl-*D*-glucamine fragment in position 5

The analysis of literature data shows the prospects of searching drugs with different biological activity among 1,3-oxazoles.

Aim. To develop preparative methods of the synthesis of new 4-functionalized 1,3-oxazoles containing the *N*-methyl-*D*-glucamine fragment in position 5 and to study their physical, chemical and biological properties.

Results and discussion. It has been found that 1,3-oxazoles reveal the vasodilative and vasoconstrictive effect on the tonic activity of the vessels preactivated with phenylephrine depending on the concentration and the chemical structure of the compounds. The article describes the vasodilative and vasoconstrictive efficacy of new 1,3-oxazoles compared to the known adrenergic drug – amidarone, and the inhibitor of potassium channels – 4-aminopyridine (pimadin).

Experimental part. A number of new 4-functionalized 1,3-oxazoles containing the *N*-methyl-*D*-glucamine fragment in position 5 was synthesized. Their biological activity was assessed under the action of selective agonists of α_1 -adrenoreceptors (phenylephrine), 5HT_{2A}-receptor (serotonin) on the isolated segments of the rat's aorta previously constricted or by blocking potassium channels with the high potassium Krebs solution.

Conclusions. It has been found that in the case of the serotonin constricted isolated aortic segments only the vasoconstriction is observed in contrast of the vessel activated with phenylephrine. If the constriction of the aortic segments is carried out with a high potassium solution, there is no vasotonic activity of 1,3-oxazole derivatives. The data obtained indicate the possible molecular mechanism of their biological activity with the participation of vascular adrenergic receptors and potassium channels, their inhibition may lead to vasodilatation at the comparatively high concentration of the compounds or vasoconstriction at the comparatively low concentration of oxazoles, respectively.

Key words: blood vessels; biologically active substances; *N*-methyl-*D*-glucamine; 4-functionalized 1,3-oxazoles

И. Н. Яковенко, Э. Р. Абдурахманова, А. В. Головченко, В. В. Жирнов, В. С. Броварец
Синтез и исследование вазоактивных свойств новых 4-функционализованных 1,3-оксазолов, содержащих в положении 5 фрагмент N-метил-D-глюкамина

Анализ литературных данных показывает перспективность поиска препаратов с различной биологической активностью среди 1,3-оксазолов.

Целью данной работы является разработка препаративных методов синтеза новых 4-функционализованных 1,3-оксазолов, содержащих в положении 5 фрагмент N-метил-D-глюкамина, и изучение их физико-химических и биологических свойств.

Результаты и их обсуждение. Исследования влияния новых производных 1,3-оксазола на тоническую активность предварительно активированных фенилэфрином сосудов выявили как вазодилатирующий, так и вазоконстрикторный эффект соединений в зависимости от их концентрации и химической структуры. В статье приведены характеристики вазодилаторной и вазоконстрикторной эффективности новых соединений сравнительно с лекарственными средствами адренолитиком амиодароном и ингибитором калиевых каналов 4-аминопиридином (пимадином).

Экспериментальная часть. В работе представлен синтез новых 4-функционализованных 1,3-оксазолов, содержащих в положении 5 фрагмент N-метил-D-глюкамина и проведена оценка их биологической активности при действии на предварительно сокращенные изолированные сегменты аорты крыс селективными агонистами α -адренорецепторов (фенилэфрином), 5-HT_{2A}-рецепторов (серотонином) или путем блокады калиевых каналов гиперкалиевым раствором Кребса.

Выводы. Установлено, что в случае предварительного сокращения изолированных сегментов аорты серотонином в отличие от активированных фенилэфрином сосудов наблюдается лишь вазоконстрикторное действие, а предварительное сокращение сегментов аорты гиперкалиевым раствором предотвращает проявление любой вазотонической активности новых производных 1,3-оксазола. Полученные данные указывают на возможный молекулярный механизм их биологической активности с участием сосудистых адренорецепторов и калиевых каналов, ингибирование которых может опосредовать дилатацию сосудов, которая наблюдается при действии сравнительно более высоких концентраций соединений или вазоконстрикцию, выявленную при действии соединений в сравнительно более низких дозах, соответственно.

Ключевые слова: кровеносные сосуды; биологически активные вещества; N-метил-D-глюкамин; 4-функционализованные 1,3-оксазолы

Синтез та вивчення біологічної активності нових хімічних сполук з метою їх подальшого застосування в медичній практиці є одним із основних напрямків фармакології. У природному середовищі були виявлені похідні 1,3-оксазолу, які за фармакологічною класифікацією віднесені до групи алкалоїдів (пімпрінін) [1] та речовин з антивірусною (геноксазол А) [2] і протигрибковою (стрептохлорин) [3] активністю, що спонукає до пошуку синтетичних аналогів біологічно активних оксазолов. Деякі синтетичні похідні 1,3-оксазолу вже застосовуються, проходять клінічні випробування або вважаються перспективними для медичного застосування при лікуванні діабету II (алеглітазар) [4], малярії [5], як інгібітори агрегації тромбоцитів (дитазол) [6], антимікробні (індолміцин, DNDI-VL-2098) [7, 8], протигрибкові (бенгазол А) [7, 9] та антивірусні засоби, включаючи віруси гепатиту [10] та імунodefіциту людини [11, 12], а також протипухлинні та нестероїдні протизапальні препарати завдяки інгібуванню тирозинкінази (мубритиніб) [13] та циклооксигенази-2 (оксапрозин) відповідно [14].

У попередніх роботах нами був вперше показаний вплив похідних 1,3-оксазолу на тонус ізольованих кровоносних судин. Ряд похідних 5-аміно-1,3-оксазолу викликали вазодилатацію (розширення судин), яка прямо корелювала з їх інгібіторною активністю відносно протеїнкінази СК2, котра була визначена окремо [15, 16]. Дані робо-

ти засвідчили високу специфічність дії досліджених сполук на протеїнкіназу СК2 та значимість цього ферменту в регуляції тонусу судин. Також нами було виявлено зменшення судинного тонусу при дії ряду діетилових естерів 5-алкіламіно-2-{N-[N-бензоїл-(4-метилбензиліден)гліцил]амінометил}-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти, яке може бути опосередкованим пригніченням активності Ca²⁺-каналів судинних гладеньком'язових клітин [17].

Наведені вище дані літератури свідчать про перспективність пошуку препаратів з різноманітною біологічною активністю серед 1,3-оксазолов. Тому нами були синтезовані нові похідні 1,3-оксазолу, які мають у положенні 4 залишок діетилфосфонової кислоти або нітрильну групу та модифіковані по положенню 5 залишком N-метил-D-глюкаміну (МГА) [18]. Завдяки наявності п'яти гідроксильних груп та третинної аміної групи, здатної до утворення добре розчинних у воді четвертинних амонієвих солей та стійких комплексів з органічними і неорганічними аніонами, МГА може надавати сольобілізаційні властивості водонерозчинним сполукам, завдяки чому застосовується в низці лікарських засобів. Фармакологічна дія самого МГА як поліолу обумовлена формуванням стійких водневих зв'язків з протеїнами [19]. Тому модифікацію оксазолового кільця таким поліолом ми вважали перспективною.

Метою наших досліджень були синтез та оцінка біологічної активності невідомих раніше 4-функ-

ціоналізованих нітрильною або фосфонільною групами похідних 1,3-оксазолу, які мають у положенні 5 залишок МГА за даними їх впливу на тонус ізольованих кільцевих сегментів аорти щурів.

Зазначимо, що тонус судин є їх функціональною характеристикою, яку формує багато різноманітних субклітинних структур, які в кінцевому результаті мають забезпечувати їх функцію. Скринінг нових сполук за їх впливом на функціональні показники, в наших дослідженнях – тонус судин, має свої переваги, оскільки вони є інтегральною характеристикою структурних модифікацій широкого спектра субклітинних компонентів цитозолу, біомембран та ін., з якими можуть зв'язуватись досліджувані сполуки. Як видно з таблиці, в залежності від наявності різних функціональних груп у положенні 2 та 4 оксазольного кільця, деякі сполуки виявили парадоксальний ефект: як вазодилатуючий (сполуки **Va-v, д**) у діапазоні концентрацій 50-100 мкмоль/л, так і вазоконстрикторний (звуження судин) у діапазоні концентрацій 10-50 мкмоль/л зі зникненням при підвищенні дози діючої речовини ефектів вазоконстрикції (сполуки **IIIa, VI**) або заміною вазоконстрикції вазодилатацією (сполука **IIIб**). Сполука **Vг** не виявила вазотонічної активності. Отримані дані свідчать про те, що вазодилатація спостерігається при більш високих дозах речовин порівняно з вазоконстрикцією. Однак не виключено, що досліджувані сполуки можуть викликати модифікацію ізольованих *in vitro* клітинних субструктур-мішеней в значно нижчих концентраціях, ніж 50 мкмоль/л. У попередніх роботах ми спостерігали вазодилатуючі ефекти ряду похідних 1,3-оксазолу з прямою залежністю ефекту від концентрації в діапазоні від 10 до 100 мкмоль/л за рахунок інгібування протеїнкінази СК2 з визначеним *in vitro* IC_{50} ізольованого ферменту 1,2-4,5 мкмоль/л [15, 16]. Ці публікації свідчать про те, що в багатоклітинних живих системах, до яких належить жива органна культура судин, біологічна активність сполук може проявлятися в більш високих концентраціях, ніж при дії на фермент *in vitro*, очевидно, за рахунок більш складної взаємодії речовин з клітинами, ніж ізольованими ферментами.

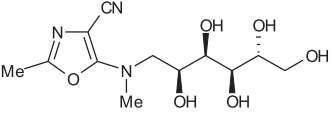
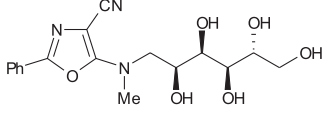
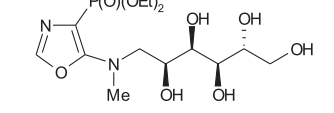
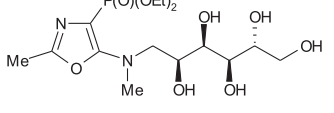
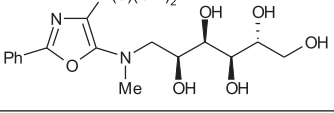
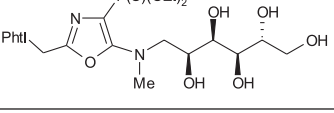
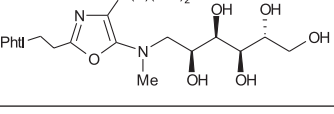
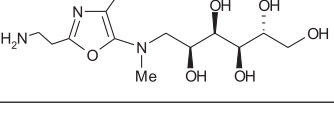
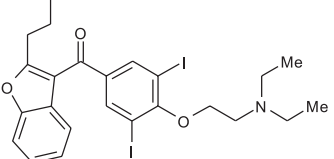
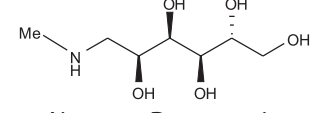
На наш погляд, залежна від діючої концентрації зміна ефектів досліджених сполук або їх відсутність може бути викликана наявністю декількох мішеней для речовин (рецепторів, іонних каналів та ін.) з різною афінністю (спорідненістю), ймовірним функціональним антагонізмом між ними. Зазначені властивості сполук, ймовірно, опосередковані присутністю в їх структурі залишку МГА, який має амфільні властивості та завдяки значній кількості гідроксильних груп здатен утворювати стабільні водневі зв'язки як з гідрофобними, так і з гідрофільними ділянками різних про-

теїнів зі зміною їх структури і функціональної активності. В наших дослідженнях МГА безпосередньо викликав невелику вазоконстрикцію, починаючи з порівняно високих концентрацій (100 мкмоль/л; таблиця). Збільшення дози МГА до 1 ммоль/л супроводжувалось подальшим достовірним зростанням тонусу судин до $122,2 \pm 2,6^*$ ($n = 3$). Таким чином, біологічна активність досліджених сполук у цілому опосередкована їх особливою хімічною будовою, а не тільки залишком МГА.

Як видно з таблиці, найбільшу вазодилатуючу активність виявила сполука **Vb**, яка має в положенні 2 оксазольного кільця фенільну групу і залишок діетилфосфонової кислоти в положенні 4. В попередніх роботах нами також відмічалась порівняно висока вазодилатуюча активність похідних 1,3-оксазолу, які мали фенільну групу в положенні 2 порівняно з іншими [15, 16], що може свідчити про значимість цієї групи у прояві біологічної активності похідних оксазолу. Базальний тонус ізольованих судин у фізіологічних експериментах наближається до нульових значень, оскільки в живому організмі тварин і людини його рівень підтримується постійним впливом нейрогуморальних факторів. Тому в фізіологічних експериментах вазодилатуюча активність сполук визначається за їх впливом на тонус попередньо скорочених судин ФЕ, норадреналіном, серотоніном та іншими констрикторними факторами. Окремо нами досліджувався вплив сполуки **Vb** на тонус судин, попередньо скорочених максимально ефективними дозами ФЕ (10 мкмоль/л), в результаті чого виявлено суттєве зменшення вазодилатуючої ефективності зазначеної сполуки порівняно з судинами, які попередньо скорочувались EC_{50} ФЕ. При цьому сполука **Vb** викликала падіння тонусу судин, починаючи з дози 100 мкмоль/л лише до $80,0 \pm 1,9\%^*$ ($n = 3$), що може свідчити про наявний механізм вазодилатуючої активності досліджених похідних оксазолу за рахунок їх адренолітичної дії та наявності конкурентного антагонізму між ФЕ та досліджуваними похідними оксазолу таким чином, що збільшення рівня ФЕ послаблює інгібіторний вплив сполук на адренорецептори. Для підтвердження даної гіпотези нами додатково вивчений вплив найбільш вазоактивних сполук (**IIIa, Vb**) на тонус судин, попередньо скорочених специфічним агоністом 5-НТ_{2A}-рецепторів серотоніном, який аналогічно до ФЕ збільшує тонус судин в основному за рахунок активації поліфосфоінозитидного каскаду внутрішньоклітинної сигнальної трансдукції [20]. Порівняно з дією агоніста α_1 -адренорецепторів ФЕ серотонін викликав менший рівень вазоконстрикції як при концентрації EC_{50} (рис.), так і при максимально ефективній (10 мкмоль/л), що значною мірою може бути обумовлене меншим рівнем 5-НТ_{2A}-рецепторів

Таблиця

Вплив 4-функціоналізованих 1,3-оксазолів, які містять у положенні 5 фрагмент *N*-метил-*D*-глюкаміну на тонус попередньо скорочених фенілефрином (EC_{50}) ізольованих сегментів аорти щурів

Сполука	Формула	% від скорочення, викликаного EC_{50} фенілефрину		
		Концентрація, мкмоль/л		
		100	50	10
IIIa		103,2 ± 3,7	122,2 ± 5,2*	112,8 ± 4,2*
IIIб		54,9 ± 4,8*	149,7 ± 5,2*	105,1 ± 5,3
Va		82,4 ± 4,2*	95,6 ± 4,9	100 ± 0
Vб		52,1 ± 6,2*	78,2 ± 4,8*	100 ± 0
Vв		32,8 ± 3,2*	52,4 ± 4,3*	100 ± 0
Vг		100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
Vд		61,2 ± 4,9*	95,5 ± 5,0	100 ± 0
VI		100 ± 0	100 ± 0	113,2 ± 5,2*
	 Аміодарон	48,5 ± 5,5*	70,6 ± 4,6*	85,7 ± 3,4*
	 <i>N</i> -метил- <i>D</i> -глюкамін	104,5 ± 1,5*	100 ± 0	100 ± 0

Примітки: показники ($M \pm m$; $n = 3$) розраховані як відсоток від прийнятого за 100 % скорочення, викликаного фенілефрином (EC_{50}); * – значення достовірно відрізняються від контролю ($p < 0,05$).

порівняно з кількістю α_1 -адренорецепторів у клітинах аорти щурів. На відміну від судин, попередньо активованих ФЕ, при дії на сегменти аорти, які були попередньо скорочені серотоніном, сполука **Vb** не виявила вазотонічної активності на фоні збереження рівня вазоконстрикторного ефекту сполуки **IIIa** (рис. А, Б). Отримані дані свідчать про можливу опосередкованість вазодилатуючих властивостей досліджених похідних оксазолу їх адренолітичним ефектом.

У сучасній медичній практиці представлений широкий спектр різних вазодилаторів, які мають суттєво різні механізми дії, тому застосовуються в різних дозах у залежності від показань та протипоказань та коли препарати з визначеним механізмом дії не ефективні. Вазодилатуючу активність нових сполук порівнювали з дією лікарського засобу аміодарону, який завдяки своїм амфіфільним властивостям виявляє широкий спектр біологічної активності. Аміодарон на початку був винайдений як антиангінальний (що викликає розширення коронарних артерій серця) засіб [21], проте згодом була встановлена його антиаритмічна та протигрибкова дія. Вазодилатуючий ефект аміодарону обумовлений його здатністю блокувати адренорецептори судин і тому він застосовується при стенокардії напруги, аритміях завдяки його здатності блокувати K^+ - та, в меншій мірі, Ca^{2+} - та Na^+ -канали [22]. Як фармакологічний засіб аміодарон застосовується в порівняно високих дозах: при одноразовому введенні від 200 мг до 600 мг. У суттєво нижчих дозах (3 мкмоль/л) аміодарон також виявляє потужну фунгіцидну дію за рахунок модифікації структури біомембран та активації специфічних потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів грибів [23]. Таким чином, приклад аміодарону показує наявність різних механізмів реалізації біологічної активності визначеної сполуки при дії на різні біооб'єкти. В діапазоні концентрацій 10- 100 мкмоль/л аміодарон у наших дослідженнях викликав залежну від дози вазодилатацію, як і ряд зазначених нових похідних оксазолу (таблиця).

Крім гіпотензивних, у медичній практиці також застосовуються гіпертензивні засоби при виникненні судинного колапсу, який може розвиватись у результаті післятравматичного, післяопераційного шоку, інфекційних та інших хвороб. Серед досліджених нами сполук вазоконстрикторну активність виявили водонерозчинні похідні оксазолу **IIIa,б**, які в положенні 4 містили нітрильну групу, та сполука **VI**, яка мала водорозчинні властивості, як і інші функціоналізовані в положенні 4 залишком діетилфосфонової кислоти похідні 1,3-оксазолу (таблиця). У порівняно низькій концентрації (1 мкмоль/л) досліджені сполуки не впливали на тонус судин, за винятком сполуки **IIIa**, яка при даній дозі викликала додаткове скорочення

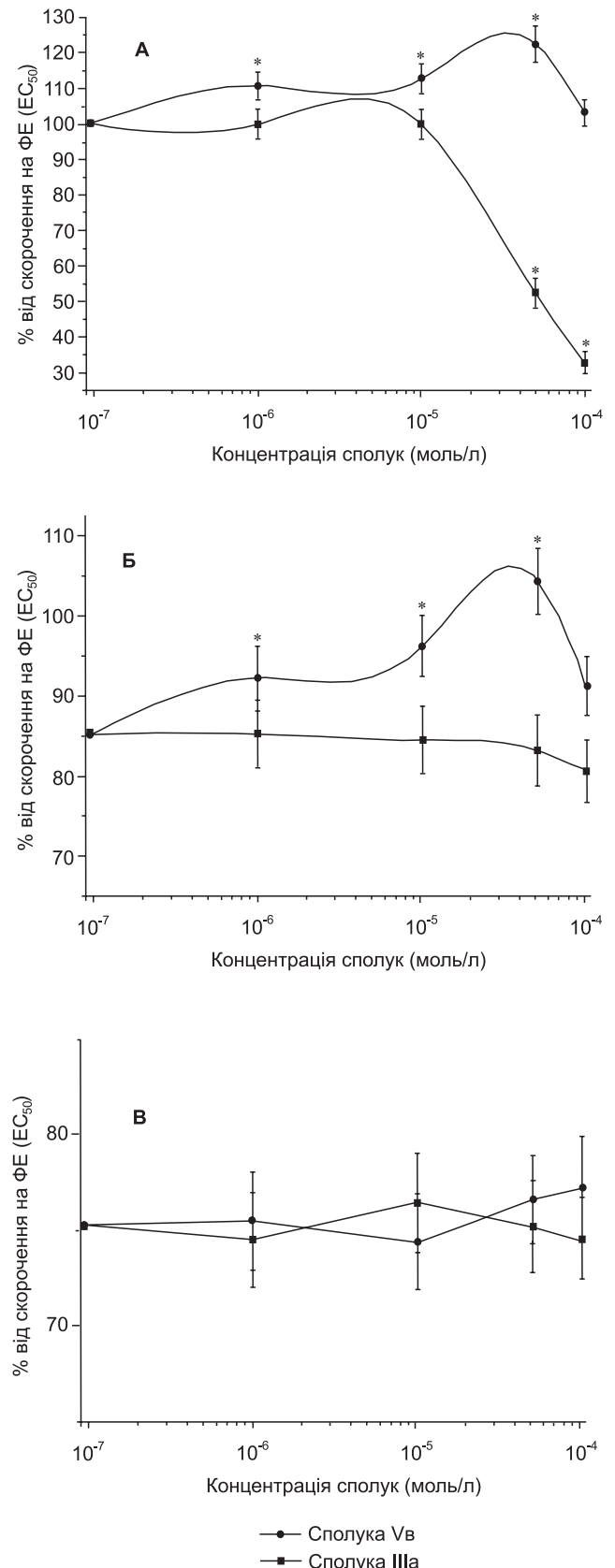


Рис. Вплив сполук **Vb** та **IIIa** на тонус кільцевих сегментів аорти щурів, попередньо скорочених EC₅₀ ФЕ (А), серотоніном (Б) або гіперкалієвим (60 ммоль/л) розчином Кребса (В). Показники тону судин заміряли після досягнення плато ефекту агентів та представляли у % відносно скорочення на EC₅₀ ФЕ (100 %), * зміни вірогідні відносно контролю, p < 0,05 (n = 3)

ФЕ-активованих судин (рис. А). В окремих дослідженнях ми також спостерігали суттєве підвищення базального тонусу не активованих ФЕ чи іншими вазоконстрикторними факторами сегментів аорти при дії сполуки **IIIa** в діапазоні концентрацій 1-50 мкмоль/л (дані не наведені). У фізіологічних експериментах при вивченні ролі K^+ -каналів у вазотонічній активності речовин рівень базального тонусу судин так само підвищують шляхом деполяризації біомембран м'язових клітин блокадою K^+ -каналів хіміопрепаратами або збільшенням рівня K^+ в омиваючому судини розчині еквімолярною заміною Na^+ на K^+ . В цьому випадку відбувається активація потенціалчутливих Ca^{2+} -каналів, збільшення рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+} у м'язових клітинах судин, яке викликає їх скорочення. Для вивчення можливої участі K^+ -каналів у виявленій вазоконстрикторній дії нових похідних оксазолу нами досліджений вплив сполук **IIIa** та **Vb** на тонус судин, попередньо скорочених гіперкалієвим розчином Кребса. На відміну від судин, попередньо активованих ФЕ, при дії на сегменти аорти попередньо скорочені збільшенням рівня зовнішньоклітинного K^+ сполуки **IIIa** та **Vb** не виявили вазотонічної активності (рис. А, В). Отримані дані додатково підтверджують припущення про можливу опосередкованість показаних вазодилатуючих властивостей досліджених похідних оксазолу їх адренолітичним ефектом та свідчать про розвиток вазоконстрикторного ефекту сполук за рахунок пригнічення активності K^+ -каналів м'язових клітин кровоносних судин. Вазоконстрикторну активність похідних оксазолу порівнювали з аналогічними ефектами лікарського засобу 4-амінопіридину (пімадину), який виявляє широкі фармакологічні властивості завдяки пригніченню активності K^+ -каналів, деполяризації біомембран та функціональної активації клітин різного типу, в тому числі м'язових [22]. На відміну від отриманих нами сполук 4-амінопіридин викликав звуження судин, починаючи з порівняно високих концентрацій (1 ммоль/л) з виходом на плато при дії 5 ммоль/л як на попередньо скорочені ФЕ сегменти аорти, так і на судини з базальним тонусом, що відповідає даним літератури [24]. Таким чином, сполука **IIIa** виявляє суттєво вищу порівняно з 4-амінопіридином вазоконстрикторну активність.

Отримані дані свідчать про можливість широкого спектра біологічної активності нових похідних оксазолу, модифікованих МГА. Особливий інтерес представляє виявлена вазоконстрикторна дія сполуки **IIIa**, яка проявляється в порівняно низьких концентраціях (1 мкмоль/л) і може бути обумовлена інгібуванням K^+ -каналів. На сьогодні в медичній практиці знайшли застосування в основному активатори K^+ -каналів різного типу в

якості гіпотензивних (діазоксид, пінацидил, моноксидил) засобів, які пригнічують функціональну активність різних клітин за рахунок гіперполяризації їх мембран. Інгібітори K^+ -каналів, навпаки, викликаючи деполяризацію біомембран, підвищують функціональну активність різних клітин, завдяки чому знайшли застосування в якості антагоністів міорелаксантів та аналептиків (4-амінопіридин), протидіабетичних (глібенкламід), антиаритмічних (аміодарон) засобів [22]. На фоні блокади K^+ -каналів, ймовірно, можна передбачити також збільшення функціональної активності імунокомпетентних клітин та стимуляцію імунітету в цілому. Однак порівняно з активаторами K^+ -каналів, їх інгібіторів на сьогодні винайдена недостатня кількість. Тому перспективу подальших досліджень ми вбачаємо в додатковому пошуку ймовірного впливу синтезованих нами сполук на активність K^+ -каналів та адренорецепторів інших крім кров'яних судин клітин, антиаритмічної, протигрибкової, антибактеріальної, антивірусної та іншої дії. Також, на наш погляд, може бути перспективним розробка ряду комплексних препаратів, представлених у даній роботі сполук з біологічно активними органічними кислотами за прикладом лікарського засобу з широким спектром фармакологічної активності (противірусної, антипаразитарної, радіопротективної та ін.) циклоферону – комплексного препарату МГА з відомим індуктором синтезу інтерферону акридоацетатом (схема 1).

Як реперні реагенти нами були обрані доступні 1-ациламіно-2,2-дихлороакрилонітрили **Ia,б**, які при взаємодії з первинними або вторинними амінами дають з високими виходами заміщені 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілкарбонітрили [25-29]. У роботі [30] було показано, що дихлороакрилонітрили **Ia,б** взаємодіють з моноетаноламіном та іншими аміноспиртами з утворенням відповідних 1,3-оксазолів.

Виявилось, що реагенти **Ia,б** взаємодіють також з надлишком МГА з утворенням 2-метил(феніл)-5-{метил[(2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно}-1,3-оксазол-4-ілкарбонітрилів **IIIa,б**. Взаємодію субстратів **Ia,б** з МГА проводили також в еквімолярному співвідношенні реагентів у присутності надлишку триетиламіну. При цьому виходи продуктів реакції **IIIa,б** не перевищували 30 %. Було детально досліджено взаємодію сполук **Ia,б** і МГА в середовищі різних розчинників (тетрагідрофурану, метанолу, ацетонітрилу, диметилформаміду) в інтервалі температур 5-100 °С. Виявилось, що найбільш оптимальними умовами реакції є обробка сполук **Ia,б** надлишком МГА при 20-25 °С. В якості розчинника використовували метиловий спирт, так як в ньому добре розчинні вихідні реагенти та продукти

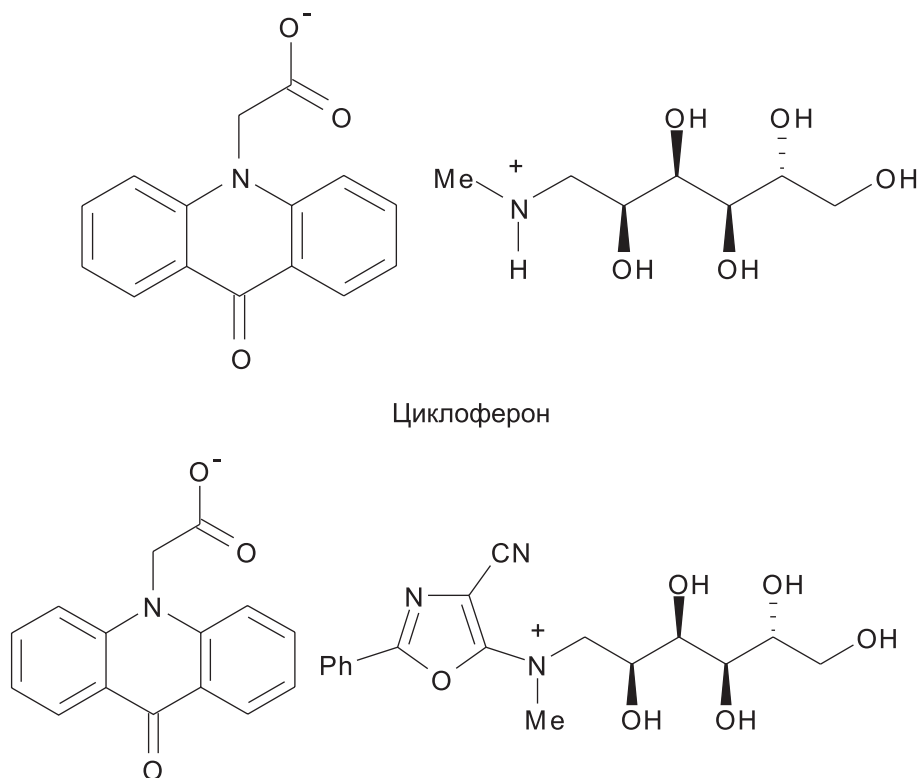
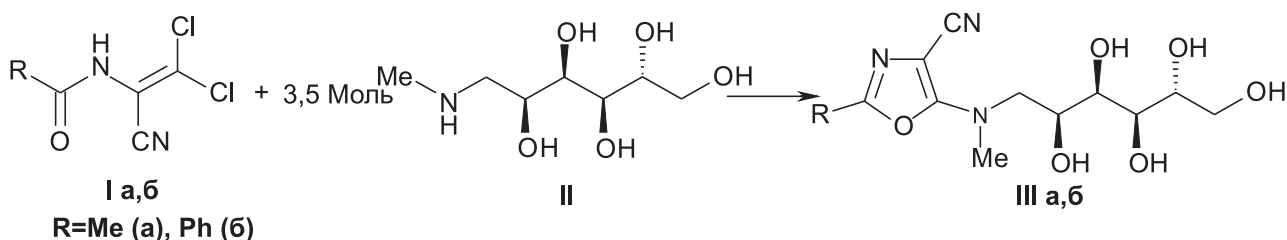
Схема 1. Гіпотетичний комплексний препарат протонованої форми сполуки **IIIa** з акридоацетатом

Схема 2

IIIa, б і погано розчинний хлорогідрат МГА, який легко видаляється фільтруванням з реакційної суміші (схема 2).

Оксазоли **IIIa, б** являють собою кристалічні безбарвні речовини, добре розчинні у спирті, дихлорометані і погано розчинні в гексані та бензолі.

Вказана реакція була розширена для отримання діетилових естерів 1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот **Va-д**. У цьому випадку в реакцію з *N*-метил-D-глюкаміном були залучені діетилові естери 1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонових кислот **IVa-д**. При цьому були одержані діетилові естери 2-R-5-{метил[(2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-пентагідрокси-

гексил]аміно}-1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти **Va-д** з виходами 89-92 %. Слід зауважити, що виходи 1,3-оксазолів **Vg-д**, які містять у положенні 2 оксазольного кільця фталімідоалкільний замісник, значно нижчі за 29-40 %, що пов'язано з утворенням побічних продуктів, будову яких ідентифікувати не вдалося (схема 3).

Сполуки **Va-г** представляють собою безбарвні густі оливи, а сполука **Vd** – кристалічна речовина.

Серед отриманих нами фосфорильованих 1,3-оксазолів особливий інтерес представляють такі, що містять у другому положенні оксазольного циклу аміноалкільні групи, захищені фталоїльним

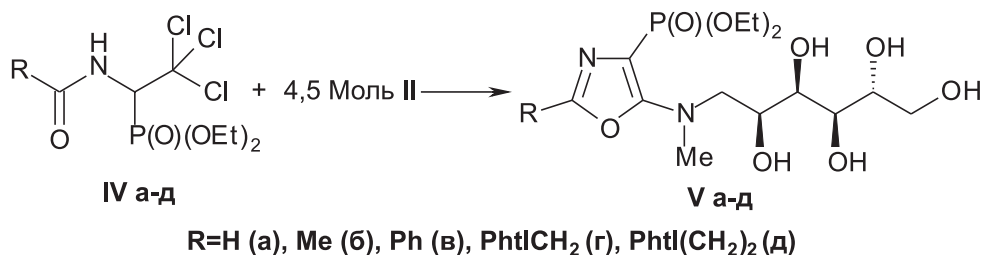


Схема 3

фрагментом. Нами знайдено, що при обробці дієтилового естеру 2-[2-(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-ізоіндол-2-іл)етил]-5-(гідроксіалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти **Vd** надлишком гідразингідрату у 96 % етиловому спирті при 18-25 °С відбувається зняття захисної фталоільної групи, і утворюються з кількісними виходами дієтилові естери 2-(2-аміноетил)-5-(гідроксіалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти **VI**, які можна розглядати як перспективні білдінг-блоки для подальшої модифікації, так і в якості субстрату для отримання фосфонопептидоміметиків [31, 32] (схема 4).

Оксазол **VI** являє собою безбарвну густу оливоподібну речовину, дуже добре розчинну у більшості органічних розчинників та у воді.

Будова всіх синтезованих речовин узгоджується з даними елементного аналізу, ЯМР ¹H, ¹³C та ІЧ-спектроскопії, а також хромато-мас-спектрометрії.

Експериментальна хімічна частина

ІЧ-спектри речовин реєстрували на спектрометрі Vertex 70 в таблетках з KBr. Спектри ЯМР (ДМСО-*d*₆) отримані на приладі Bruker AVANCE DRX-500: ¹H (500 МГц) та ¹³C (125 МГц) відносно ТМС (внутрішній стандарт), а ³¹P (202 МГц) відносно 85 % фосфорної кислоти (зовнішній стандарт). Хромато-мас-спектри записані при використанні рідинної хромато-мас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, оснащеному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL із швидким перемиканням режимів іонізації позитивний/негативний. Параметри хромато-мас-аналізу: колонка Zorbax SBC18 1,8 мкм 4,6 × 15 мм (PN 821975-932); розчинники: ацетонітрил-вода (95 : 5), 0,1 % трифторооцтова кислота; потік елюенту – 3 мл/хв; об'єм вприскування – 1 мкл; УФ детектори – 215, 254, 265 нм; метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску, діапазон сканування – *m/z* 80-1000. Елементний аналіз проведений в аналітичній лабораторії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Температури плавлення вимірювали на приладі Fisher-Johns. Контроль за перебігом реакцій і чистотою синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 (дихлорометан-метанол, 98 : 2), проявник – УФ-опромінення.

1-Ациламіно-2,2-дихлороакрилонітрили Ia,б були синтезовані за методикою, наведеною в роботі [25].

Дієтилові естери **1-ациламіно-2,2,2-трихлороетилфосфонової кислот IVa-д** синтезовані за методиками [31, 33, 34].

2-R-5-{Метил[(2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно}-1,3-оксазол-4-ілкарбонітрили IIIa,б. До розчину 0,01 Моль дихлороакрилонітрилу **IIIa,б** у 50 мл метанолу додавали 0,035 Моль *N*-метил-*D*-глюкаміну, суміш перемішували впродовж 12 год при 20-25 °С, осад гідрохлориду МГА, що утворився, відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі, додавали 20 мл ацетонітрилу, суміш кип'ятили впродовж 3-5 хв, осад, що утворився, відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі і сполуки **IIIa,б** аналізували без додаткової очистки.

Дієтилові естери **2-R-5-{метил[(2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно}-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти Va-д.** До розчину 0,01 Моль сполуки **IVa-д** у 50 мл метанолу додавали 0,045 Моль *N*-метил-*D*-глюкаміну, суміш перемішували впродовж 6-12 год при 20-25 °С. Осад гідрохлориду МГА відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі, до оливоподібного залишку додавали 20 мл тетрагідрофурану, осад відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі і продукти **Va-в** аналізували без додаткової очистки. Сполуки **Vг-д** очищали на хроматографічній колонці (елюент дихлорометан-метанол, 95 : 5).

Дієтиловий естер **2-(2-аміноалкіл)-5-(гідроксіалкіл)аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти VI.** До розчину 0,01 Моль сполуки **Vd** у 20 мл етанолу додавали 0,02 Моль гідразингідрату, суміш залишали при 20-25 °С на 12 год. Осад, що утворився, відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі, і сполуку **VI** аналізували без додаткової очистки.

Експериментальна біологічна частина

Експерименти проводились на ізольованих сегментах аорти щурів лінії Вістар, скорочувальну активність яких реєстрували в ізометричному режимі за допомогою каліброваних датчиків напруги ємнісного типу, з'єднаних із самописцем. Сегменти судин розміщувались у робочій камері між стаціонарним гачком і штоком датчика напруги,

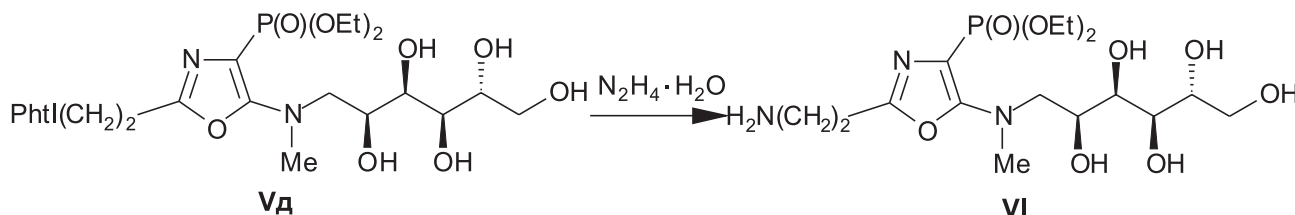


Схема 4

де витримувались до початку експерименту впродовж 1 години під навантаженням 10-12 мН до виходу базового тону судин на плато. Перфузія судин здійснювалась термостатованим (37 °C) стандартним розчином Кребса, який містив (в ммоль/л): NaCl – 133; KCl – 4,7; CaCl₂ – 2,5; MgCl₂ – 1,2; NaHCO₃ – 10; NaH₂PO₄ – 1,38; глюкозу – 7,8; HEPES – 10 (pH 7,4). Дослідження вазоактивних властивостей сполук проводилось на фоні попереднього скорочення судин агоністами α_1 -адренорецепторів фенілефріном (ФЕ), 5-HT_{2A}-рецепторів серотоніном у концентрації, яка викликає 50 % максимального скорочення (EC₅₀), або гіперкалієвим розчином (60 ммоль/л) Кребса, який готувався заміною NaCl еквімолярною кількістю KCl. Констрикторні агенти застосовували в концентрації EC₅₀, оскільки за даними літератури в максимальних дозах вони можуть призводити до ушкодження ліпідного компонента мембран судин [35]. Після досягнення стабільного плато скорочення на EC₅₀ ФЕ даний рівень тону судин приймався за вихідний (100 % від базового), і всі судинні реакції вимірювались щодо цього рівня.

Досліджувані сполуки (крім сполук **Ша,б**) розчиняли у воді. Оскільки сполуки **Ша,б**, незважаючи на наявність залишку МГА, виявилися гідрофобними, їх розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО), об'єм якого при внесенні відповідних максимальних аліквот даних сполук у розчин Кребса

не перевищував 0,05 % та в контрольних експериментах не впливав на тонус судин. Дані відсутності впливу ДМСО на тонус судин підтверджуються іншими авторами, які зазначили відсутність впливу ДМСО (в концентрації до 0,1 %) на тонус попередньо скорочених ФЕ чи гіперкалієвим розчином ізольованих сегментів аорти щурів [36].

Висновки

1. Синтезовані та досліджені нові 4-функціоналізовані 1,3-оксазоли, модифіковані за положенням 5 фрагментом *N*-метил-*D*-глюкаміну. Серед них знайдені біологічно активні сполуки, які в залежності від їх хімічної структури і концентрації викликають як вазодилатацію, так і вазоконстрикцію ізольованих сегментів аорти щурів.

2. Показано, що найбільшу вазодилатуючу активність проявляє діетиловий естер 2-феніл-5-{метил[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно}-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти **Vв** (50-100 мкмоль/л), а вазоконстрикторну ефективність – 2-метил-5-{метил[(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5,6-пентагідроксигексил]аміно}-1,3-оксазол-4-ілкарбонітрил **Ша** (1-50 мкмоль/л).

3. Виявлені вазодилатуючі та вазоконстрикторні ефекти ряду нових похідних 1,3-оксазолу можуть бути опосередковані інгібуванням адренорецепторів та K⁺-каналів відповідно.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Actin depolymerizing effect of trisoxazole-containing macrolides / S. C. Chung, S. H. Lee, K. H. Jang et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, Issue 11. – P. 3198–3201. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.04.069
2. Attaway, D. H. *Marine biotechnology: Pharmaceutical and bioactive natural products* / D. H. Attaway, O. R. Zaborsky // Springer science business media, New York, 1993. – Vol. 1. – 318 p.
3. Synthesis and antifungal activity of novel streptochlorin analogues / M. Z. Zhang, Q. Chen, C. H. Xie et al. // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 92. – P. 776–783. doi:10.1016/j.ejmech.2015.01.043
4. Davis, A. *The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice* / A. Davis, S. E. Ward // Royal Society of Chem. – 2015. – Vol. 1. – 642 p.
5. Synthesis and antiplasmodial activity of new heteroaryl derivatives of 7-chloro-4-aminoquinoline / M. Casagrande, A. Barteselli, N. Basilico et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, Issue 19. – P. 5965–5979. doi: 10.1016/j.bmc.2012.07.040
6. Growth and metastasis of the lewis lung carcinoma in mice defibrinated with batroxobin / L. Mussoni, A. Poggi, G. De Gaetano, M. B. Br. Donati // *Eur. J. Cancer.* – 1978. – Vol. 14, Issue 4. – P. 343–347. doi: 10.1016/0014-2964(78)90203-7
7. Li, Z. One-pot three-component mild synthesis of 2-aryl-3-(9-alkylcarbazol-3-yl)thiazolidin-4-ones / Z. Li, A. Zhu, J. Yang // *J. Heterocyclic Chem.* – 2012. – Vol. 49, Issue 6. – P. 1458–1461. doi: 10.1002/jhet.1047
8. Nitroimidazo-oxazole compound DNDI-VL-2098: an orally effective preclinical drug candidate for the treatment of visceral leishmaniasis / S. Gupta, V. Yardley, P. Vishwakarma et al. // *J. Antimicrobial Chemotherapy.* – 2015. – Vol. 70, Issue 2. – P. 518–527. doi: 10.1093/jac/dku422
9. Synthesis and structure-activity relationships of benzazole A analogs / R. J. Mulder, C. M. Shafer, D. S. Dalisay, T. F. Molinski // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, Issue 11. – P. 2928–2930. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.04.069
10. Synthesis and antiviral activity of a novel class of (5-oxazolyl)phenyl amines / Z. Zhong, D. Zhang, Z. Peng et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 69. – P. 32–43. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.07.053
11. Comparative molecular field analysis (comfa) of phthalazine derivatives as phosphodiesterase iv inhibitors / F. Zhang, K. T. Chapman, W. A. Schleif et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13, Issue 15. – P. 2573–2576. doi: 10.1016/S0960-894X(03)00493-1
12. 2-Alkyloxazoles as potent and selective PI4KIIIb inhibitors demonstrating inhibition of HCV replication / E. P. Keaney, M. Connolly, M. Dobler et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 24, Issue 16. – P. 3714–3718. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.07.015
13. Lednicer, V. D. *The organic chemistry of drug synthesis* / V. D. Lednicer, L. A. Mitscher // John Wiley and Sons, New York–London. – 1977. – Vol. 1. – 496 p.
14. Oxaprozin pharmacokinetics in the elderly / D. J. Greenblatt, R. Matlis, J. M. Scavone et al. // *British J. Clinical Pharmacol.* – 1985. – Vol. 19, Issue 3. – P. 373–378. doi: 10.1111/j.1365-2125.1985.tb02656.x
15. Search for specific protein kinase CK2 inhibitors and vasoactive compounds among 5-amino-1,3-oxazoles derivatives / O. V. Shablykin, O. P. Kucharenko, I. N. Iakovenko et al. // *Ukr. Bioorg. Acta.* – 2008. – Vol. 6, Issue 1. – P. 28–36.
16. Vasodilator effects of *n*-(2-aryl-4-thiocarbamoyl-1,3-oxazol-5-yl)- β -alanines as specific inhibitors of ck2 protein kinase / I. N. Iakovenko, O. V. Shablykin, O. P. Kozachenko, V. S. Brovarets // *J. of Organic and Pharmac. Chem.* – 2012. – Vol.10, Issue 3. – P. 56–58.
17. The synthesis and investigation of vasoactive properties of new phosphorylated peptidomimetics / I. N. Iakovenko, O. I. Lukashuk, K. M. Kondratyuk et al. // *J. of Organic and Pharmac. Chem.* – 2013. – Vol. 11, Issue 3. – P. 43–50.
18. *N*-Methyl-*D*-glucamine-derived 4-substituted 1,3-oxazoles / E. R. Abdurakhmanova, E. I. Lukashuk, A. V. Golovchenko et al. // *Rus. J. of General Chem.* – 2015. – Vol. 85, Issue 4. – P. 851–857. doi: 10.1134/S1070363215040143

19. Коваленко, А. Л. Физико-химические и фармакологические свойства N-метилглюкамина и его применение в фармацевтической технологии / А. Л. Коваленко, Л. В. Шигарова, Л. Е. Алексеева // Фармация. – 2000. – Вып. 49, № 1. – P. 47–49.
20. 5-Hydroxytryptamine₂ receptors coupled to phospholipase C in rat aorta: modulation of phosphoinositide turnover by phorbol ester / B. L. Roth, T. Nakaki, D. M. Chuang, E. Costa // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1986. – Vol. 238, Issue 2. – P. 480–485.
21. Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics and on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease / P. Cote, M. G. Bourassa, J. Delaye et al. // Circulation. – 1979. – Vol. 59, Issue 6. – P. 1165–1172.
22. Мохорт, Н. А. Роль активаторов и блокаторов калиевых каналов в лечении сердечнососудистых заболеваний / Н. А. Мохорт, Е. Н. Титовская // Эксперим. клін. мед. – 2005. – № 2. – С. 5–9.
23. Membrane hyperpolarization drives cation influx and fungicidal activity of amiodarone / L. Maresova, S. Muend, Y. Q. Zhang et al. // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284, Issue 5. – P. 2795–2802. doi: 10.1074/jbc.M806693200
24. Developmental changes in the functional characteristics and expression of voltage-gated K⁺ channel currents in rat aortic myocytes / A. E. Belevych, R. Beck, P. Tammaro et al. // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 54. – P. 152–161. doi: 10.1016/S0008-6363(02)00227-4
25. Взаимодействие вторичных аминов с N-ацил-2,2-дихлорвиниламинами и N-ацил-1-циано-2,2-дихлорвиниламинами / Б. С. Драч, Э. П. Свиридов, А. А. Кириленко, А. В. Кирсанов // ЖОХ. – 1973. – Вып. 9, № 9. – С. 1818–1824.
26. Matsumura, K. ββ-Dichloro-α-aminoacrylonitrile / K. Matsumura, T. Saraie, N. Hashimofu // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1972. – Vol. 12. – P. 705–706. doi: 10.1039/C39720000705
27. Драч, Б. С. Взаимодействие азлактона α-бензамидо-β,β-дихлоракриловой кислоты с аминами и спиртами / Б. С. Драч, Г. Н. Миськевич // ЖОХ. – 1974. – Вып. 10, № 11. – С. 2315–2319.
28. Драч, Б. С. Взаимодействие диэтиламина с диэтиловым эфиром 1-бензомдо-2,2-дихлорвинилфосфоновой кислоты / Б. С. Драч, Э. П. Свиридов // ЖОХ. – 1973. – Вып. 43, № 7. – 1648 с.
29. Червонный, В. А. Арил(1-бензоиламино-2,2-дихлорвинил)сульфоны / В. А. Червонный, А. В. Харченко, Б. С. Драч // ЖОХ. – 1988. – Вып. 24, № 2. – 453 с.
30. Kozachenko, A. P. Synthesis of 4-Alkyl-2-aryl-1,3-oxazole[5,4-d]pyrimidine-7(4H)-thiones and 6-Alkyl-2-aryl-1,3-oxazole[5,4-d]pyrimidin-7(6H)-ones from 2-Aroylamino-3,3-dichloroacrylonitriles / A. P. Kozachenko, O. V. Shablykin, V. S. Brovarets // Rus. J. Gen. Chem. – 2012. – Vol. 82, Issue 4. – P. 739–743. doi: 10.1134/S1070363212040226
31. Synthesis of 5-amino-2-aminoalkyl-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in the preparation of phosphorylated peptidomimetics / K. Kondratyuk, O. Lukashuk, A. Golovchenko et al. // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69, Issue 30. – P. 6251–6161. doi: 10.1016/j.tet.2013.05.017
32. A novel synthetic approach to phosphorylated peptidomimetics / O. Lukashuk, K. Kondratyuk, A. Golovchenko et al. // Heteroatom Chem. – 2013. – Vol. 24, Issue 4. – P. 289–297. doi: 10.1002/hc.21093
33. Драч, Б. С. Ацильные производные 1,2,2-трихлор-2-бромэтиламина / Б. С. Драч, Э. П. Свиридов // ЖОХ. – 1974. – Вып. 44, № 2. – 348 с.
34. Synthesis and properties of 4-phosphorylated derivatives of 5-hydroxyalkylamino-1,3-oxazoles / E. R. Abdurahmanova, E. I. Lukashuk, A. V. Golovchenko, V. S. Brovarets // Rus. J. Gen. Chem. – 2016. – Vol. 86, Issue 7. – P. 1584–1596. doi: 10.1134/S1070363216070094
35. Nicotine does not influence arterial lipid deposits in rabbits exposed to second-hand smoke / Y. Sun, B. Zhu, A. E. Browne et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 104, Issue 7. – P. 810–814. doi: 10.1161/hc3301.092788
36. The possible implication of *trans*-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption / F. Orallo, E. Alvarez, M. Camina et al. // Mol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 61, Issue 2. – P. 294–302. doi: 10.1124/mol.61.2.294

References

1. Chung, S. C., Lee, S. H., Jang, K. H., Park, W., Jeon, J. E., Oh, H., Shin, J., Oh, K. B. (2011). Actin depolymerizing effect of trisoxazole-containing macrolides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (11), 3198–3201. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.04.069
2. Attaway, D. H., Zaborsky, O. R. (1993). *Marine biotechnology: Pharmaceutical and bioactive natural products*. New York: Springer science business media, 1, 318.
3. Zhang, M. Z., Chen, Q., Xie, C. H., Mulholland, N., Turner, S., Irwin, D., Gu, Y. C., Yang, G. F., Clough, J. (2015). Synthesis and antifungal activity of novel streptochlorin analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 776–783. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.01.043
4. Davis, A., Ward, S. E. (2015). *The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice*. Royal society of chemistry, 1, 642.
5. Casagrande, M., Barteselli, A., Basilio, N., Parapini, S., Taramelli, D., Sparatore, A. (2012). Synthesis and antiplasmodial activity of new heteroaryl derivatives of 7-chloro-4-aminoquinoline. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20 (19), 5965–5979. doi: 10.1016/j.bmc.2012.07.040
6. Mussoni, L., Poggi, A., De Gaetano, G., Donati, M. B. Br. (1978). Growth and metastasis of the lewis lung carcinoma in mice defibrinated with batroxobin. *European Journal of Cancer*, 14 (4), 343–347. doi: 10.1016/0014-2964(78)90203-7
7. Li, Z., Zhu, A., Yang, J. (2012). One-pot three-component mild synthesis of 2-aryl-3-(9-alkylcarbazol-3-yl)thiazolidin-4-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 49 (6), 1458–1461. doi: 10.1002/jhet.1047
8. Gupta, S., Yardley, V., Vishwakarma, P., Shivahare, R., Sharma, B., Launay, D., Martin, D., Sunil, K. Puri. (2015). Nitroimidazo-oxazole compound DNDI-VL-2098: an orally effective preclinical drug candidate for the treatment of visceral leishmaniasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70 (2), 518–527. doi: 10.1093/jac/dku422
9. Mulder, R. J., Shafer, C. M., Dalisay, D. S., Molinski, T. F. (2009). Synthesis and structure-activity relationships of benzazole A analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (11), 2928–2930. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.04.069
10. Zhong, Z., Zhang, D., Peng, Z., Li, Y., Shan, G., Zuo, L., Wu, L., Li, S., Gao, R., Li, Z. (2013). Synthesis and antiviral activity of a novel class of (5-oxazolyl)phenyl amines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 32–43. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.07.053
11. Zhang, F., Chapman, K. T., Schleif, W. A., Olsen, D. B., Stahlhut, M., Rutkowski, C. A., Kuo, L. C., Jin, L., Lin, J. H., Emimi, A., Tata, J. R. (2003). Comparative molecular field analysis (comfa) of phthalazine derivatives as phosphodiesterase iv inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13 (15), 2573–2576. doi: 10.1016/S0960-894X(03)00493-1
12. Keaney, E. P., Connolly, M., Dobler, M., Karki, R., Honda, A., Sokup, S., Karur, S., Britt, S., Patnaik, A., Raman, P., Hamann, L. G., Wiedmann, B., Lamarche, M. J. (2014). 2-Alkylloxazoles as potent and selective P14KIIIb inhibitors demonstrating inhibition of HCV replication. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24 (16), 3714–3718. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.07.015
13. Lednicer, V. D., Mitscher, L. A. (1977). *The organic chemistry of drug synthesis*. New York-London: John Wiley and Sons, 1, 496.
14. Greenblatt, D. J., Matlis, R., Scavone, J. M., Blyden, G. T., Harmatz, J. S., Shader, R. T. (1985). Oxaprozin pharmacokinetics in the elderly. *British J. Clinical Pharmacology*, 19 (3), 373–378. doi: 10.1111/j.1365-2125.1985.tb02656.x
15. Shablykin, O. V., Kucharenko, O. P., Iakovenko, I. N., Yarmoluk, S. M., Brovarets, V. S. (2008). Search for specific protein kinase CK2 inhibitors and vasoactive compounds among 5-amino-1,3-oxazoles derivatives. *Ukr. Bioorg. Acta*, 6 (1), 28–36.
16. Iakovenko, I. N., Shablykin, O. V., Kozachenko, O. P., Brovarets, V. S. (2012). Vasodilator effects of n-(2-aryl-4-thiocarbamoyl-1,3-oxazol-5-yl)-β-alanines as specific inhibitors of ck2 protein kinase. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 10 (3), 56–58.
17. Iakovenko, I.N., Lukashuk, O.I., Kondratyuk, K.M., Golovchenko, A.V., Zhirnov, V.V., Brovarets, V.S. (2013). The synthesis and investigation of vasoactive properties of new phosphorylated peptidomimetics. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 11 (3), 43–50.

18. Abdurahmanova, E.R., Lukashuk, E.I., Golovchenko, A.V., Pil'ov, S.G., Brovarets, V.S. (2015). N-Methyl-D-glucamine-derived 4-substituted 1,3-oxazoles. *Russian Journal of General Chemistry*, 85 (4), 851–857. doi: 10.1134/S1070363215040143
19. Kovalenko, A. L., Shigarova, L. V., Alekseeva, L. E. (2000). *Farmacia*, 49 (1), 47–49.
20. Roth, B.L., Nakaki, T., Chuang, D.M., Costa, E. (1986). 5-Hydroxytryptamine₂ receptors coupled to phospholipase C in rat aorta: modulation of phosphoinositide turnover by phorbol ester. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 238 (2), 480–485.
21. Cote, P., Bourassa, M. G., Delaye, J., Janin, A., Froment, R., David, P. (1979). Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics and on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 59 (6), 1165–1172.
22. Mohort, N. A., Titovskaia, E. N. (2005). *Eksperymentalna i klinichna meditsina*, 2, 5–9.
23. Maresova, L., Muend, S., Zhang, Y.Q., Sychrova, Y., Rao, R. (2009). Membrane hyperpolarization drives cation influx and fungicidal activity of amiodarone. *Journal of Biological Chemistry*, 284 (5), 2795–2802. doi: 10.1074/jbc.M806693200
24. Belevych, A. E., Beck, R., Tammara, P., Poston, L., Smirnov, S. V. (2002). Developmental changes in the functional characteristics and expression of voltage-gated K⁺ channel currents in rat aortic myocytes. *Cardiovasc. Res.*, 54, 152–161.
25. Drach, B. S., Sviridov, E. P., Kirilenko, A. A., Kirsanov, A. V. (1973). *Zhurnal organicheskoi khimii*, 9 (9), 1818–1824.
26. Matsumura, K., Saraie, T., Hashimofu, N. (1972). $\beta\beta$ -Dichloro- α -aminoacrylonitrile. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 12, 705–706. doi: 10.1039/C39720000705
27. Drach, B. S., Miskevich, G. N. (1974). *Zhurnal organicheskoi khimii*, 10 (11), 2315–2319.
28. Drach, B. S., Sviridov, E. P. (1973). *Zhurnal organicheskoi khimii*, 43 (7), 1648.
29. Chervonnyi, V. A., Harchenko, A. V., Drach, B. S. (1988). *Zhurnal organicheskoi khimii*, 24 (2), 453.
30. Kozachenko, A. P., Shablykin, O. V., Brovarets, V. S. (2012). Synthesis of 4-Alkyl-2-aryl-1,3-oxazole[5,4-d]pyrimidine-7(4H)-thiones and 6-Alkyl-2-aryl-1,3-oxazole[5,4-d]pyrimidin-7(6H)-ones from 2-Aroylamino-3,3-dichloroacrylonitriles. *Russian Journal of General Chemistry*, 82 (4), 739–743. doi:10.1134/S1070363212040226
31. Kondratyuk, K., Lukashuk, O., Golovchenko, A., Komarov, I., Brovarets, V., Kukhar, V. (2013). Synthesis of 5-amino-2-aminoalkyl-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in the preparation of phosphorylated peptidomimetics. *Tetrahedron*, 69 (30), 6251–6161. doi: 10.1016/j.tet.2013.05.017
32. Lukashuk, O., Kondratyuk, K., Golovchenko, A., Brovarets, V., Kukhar, V. (2013). A novel synthetic approach to phosphorylated peptidomimetics. *Heteroatom Chem.*, 24 (4), 289–297. doi: 10.1002/hc.21093
33. Drach, B. S., Sviridov, E. P. (1974). *Zhurnal obshchei khimii*, 44 (2), 348.
34. Abdurahmanova, E. R., Lukashuk, E. I., Golovchenko, A. V., Brovarets, V. S. (2016). Synthesis and properties of 4-phosphorylated derivatives of 5-hydroxyalkylamino-1,3-oxazoles. *Russian Journal of General Chemistry*, 86 (7), 1584–1596. doi: 10.1134/S1070363216070094
35. Sun, Y., Zhu, B., Browne, A. E., Sievers, R. E., Bekker, J. M., Chatterjee, K., Parmley, W. W., Glantz, S. A. (2001). Nicotine does not influence arterial lipid deposits in rabbits exposed to second-hand smoke. *Circulation*, 104 (7), 810–814. doi: 10.1161/hc3301.092788
36. Orallo, F., Alvarez, E., Camina, M., Leiro, J. M., Gomez, E., Fernandez, P. (2002). The possible implication of *trans*-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Mol. Pharmacol.*, 61 (2), 294–302. doi: 10.1124/mol.61.2.294

Надійшла до редакції 30.06.2017 р.