

УДК 547.835.5:615.015.35

*Ю.В. Карпенко<sup>а</sup>, Л.О. Омелянчик<sup>а</sup>, Т.О. Самура<sup>б</sup>, В.М. Омелянчик<sup>б</sup>*

## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ «СТРУКТУРА – ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ» НОВИХ ГІБРИДІВ 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ТІОНУ З АКРИДИН-9(10Н)-ОНОМ

<sup>а</sup> Запорізький національний університет, м. Запоріжжя<sup>б</sup> Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

В роботі наведено синтез і дослідження гострої токсичності нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2-тіону з акридин-9(10Н)-оном. За допомогою реакції гетероциклізації відповідних 2-(2R-9-оксоакридин-10(9Н)-іл)ацетогідразидів під дією карбон дисульфиду було синтезовано систему з ізольованими гетероциклами, що поєднана метиленовим зв'язком. Одержані тіони були піддані алкілуванню з атома Сульфуру з одержанням різноманітних S-похідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10Н)-онів. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії, ІЧ- та <sup>1</sup>H-спектроскопії. Гостру токсичність S-похідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10Н)-онів було вивчено позаекспериментальним методом за допомогою QSAR-аналізу з використанням регресійних моделей комп'ютерних програм PaDEL-Descriptor і BuildQSAR, а також експериментальним шляхом на ссавцях (шурах). Встановлено, що сполуки цього класу є малотоксичними, причому показники токсичності зменшуються із введенням метильного замісника в друге положення гетероциклічного кільця акридин-9(10Н)-она, а також у результаті одержання відповідних амідів ацетатних кислот. Слід зазначити, що різниця між показниками гострої токсичності, одержаних як позаекспериментальним, так і експериментальними методами, є незначною, що надає перспективи використання комп'ютерного прогнозування у подальших дослідженнях та дизайні нових біоактивних сполук.

**Ключові слова:** акридин-9(10Н)-он, 1,3,4-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол-2-тіон, гостра токсичність, QSAR-аналіз.

### *Вступ*

Однією з важливих проблем медичної та органічної хімії є створення нових і безпечних біологічно активних субстанцій. Обґрунтування пошуку обумовлюється також наявністю в деяких випадках в існуючих препаратах небажаних побічних ефектів та високою токсичністю.

Ретельний відбір потенційно перспективних сполук на ранніх стадіях дослідження, можливість швидко протестувати групу сполук на предмет їх активності та токсичних властивостей здійснюється на основі виявлених закономірностей «структура – активність – токсичність». Моделі QSAR є теоретичною платформою раціонального дизайну молекул спрямованої біологічної дії та можуть спрямувати дос-

лідження за новими напрямками. Для розкриття закономірностей SAR/QSAR велике значення має формування бази даних, яка є новою та необхідною ланкою у вирішенні проблеми прогнозування активності та токсичності хімічних сполук.

Публікації останніх років [1] свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин в ряду N-похідних акридин-9(10Н)-ону з антибактеріальною [2], противірусною [3] та фунгіцидною [4] активністю. Фармакологічний аспект подібного роду гетероциклічних систем становить певний інтерес, оскільки π-електронodefіцитні гетероцикли, в тому числі і акридин-9(10Н)-он, мають своєрідну мутагенну дію на ДНК, що зумовлює пошук у цій низці про-

типухлинних препаратів нового типу [5].

У літературі є недостатньо інформації про синтез сполук в рядах похідних 10-метилакридин-9(10H)-онів, що містять п'ятичленний азотовмісний гетероциклічний фрагмент, в той же час є достатня кількість прикладів [1,6], що демонструють синтетичний і біологічний потенціал для сполук подібного роду.

Актуальність дослідження взаємозв'язку «структура – гостра токсичність» у рядах новосинтезованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіону з акридин-9(10H)-оном обумовлена синтезом потенційних низькомолекулярних індукторів інтерферону та протипухлинних агентів, пошуком молекулярних дескрипторів їх структури, важливих для встановлення закономірностей «структура – гостра токсичність», як системи оцінювання біологічних ефектів сполук. Тому стратегічно та економічно обґрунтованим є першочергове здійснення дослідження саме гострої токсичності синтезованих сполук.

#### **Експериментальна частина**

##### *Загальні положення*

Вихідні реагенти для синтезу були закуплені у Sigma- Aldrich (Merck). Точки плавлення визначали методом плавлення у капілярі. Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід). ІЧ-спектри знімалися на спектрофотометрі Bruker Alpha на ділянці 7500–400  $\text{cm}^{-1}$  із використанням приставки ATR (пряме введення речовини). Спектри  $^1\text{H}$  записано на приладі «Bruker AC-400» (400 МГц) у  $\text{DMSO-}d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри знято на високоефективному рідинному хроматографічному модулі приладу Agilent 1260 Infinity HPLC System та діодно-матричним детектору з протонною іонізацією.

##### **Фізико-хімічні характеристики 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів та S-похідних**

*Загальна методика одержання калій 5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолатів II, Іа*

До 0,01 моль гідразиду I, Іа і 2,41 мл (0,04 моль) карбон дисульфіді додаємо 0,56 г (0,01 моль) калій гідроксиду в 30 мл етанолу. Одержану суспензію нагріваємо впродовж 24 год на магнітній мішалці зі зворотним холодильником до темно-помаранчевого забарвлення. Залишаємо для кристалізації на 10 год і одержані кристали сушимо на повітрі.

*Калій 5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолат (II, КР-0134)*

Вихід 3,13 г (90%), порошок жовтого кольору,  $T_{\text{пл}}$  238–240°C (MeOH). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1352; 1590; 3211. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 348  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: С 55,34; Н 2,92; N 12,03; S 9,26.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{KN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Розраховано, %: С 55,31; Н 2,90; N 12,09; S 9,23.

*Калій 5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолат (Іа, КР-0135)*

Вихід 3,32 г (92%), порошок жовтого кольору,  $T_{\text{пл}}$  248–250°C (MeOH). ІЧ-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 751,29; 1180,98; 1264; 1408; 1494; 1555; 3212. Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: С 56,46; Н 3,41; N 11,61; S 8,89.  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{KN}_3\text{O}_2\text{S}$ . Розраховано, %: С 56,42; Н 3,44; N 11,63; S 8,87.

*Загальна методика одержання 2-((5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетатних кислот III, ІІа*

До розчину 0,01 моль відповідного тіолу ІІ, ІІа в 30 мл етанолу додають 0,945 г (0,01 моль) монохлороцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою, сушать на повітрі.

*2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетатна кислота (ІІІ)*

Вихід 65%, білий порошок,  $T_{\text{пл}}$  234°C (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 3,97 (2H, с,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 6,00 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7,34 (2H, уш. т,  $J=6,0$ ,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,76–7,84 (4H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8,32 (2H, д,  $J=7,6$ ,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 11,89 (1H, уш. с,  $\text{COOH}$ ). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 368  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: С 58,85; Н 3,57; N 11,44; S 8,73.  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Розраховано, %: С 58,89; Н 3,6; N 11,43; S 8,71.

*2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетатна кислота (ІІІа)*

Вихід 68%, білий порошок,  $T_{\text{пл}}$  254°C (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 2,37 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3,71 (2H, с,  $\text{SCH}_2\text{CO}$ ); 5,97 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7,32 (1H, уш. т,  $J=6,8$ ,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,62 (1H, уш. д,  $J=8,8$ ,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 7,72–7,82 (3H, м,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8,11 (1H, с,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ); 8,32 (1H, уш. д,  $J=8,1$ ,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 382  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Знайдено, %: С 59,83; Н 3,96; N 11,02; S 8,41.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Розраховано, %: С 59,86; Н 3,93; N 11,05; S 8,42.

*Загальна методика одержання солей 2-((5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетатних кислот VII, VIII, VIIа, VIIIа*

Суміш 0,01 моль відповідної кислоти ІІІ,

IIIa і 0,01 моль калій або натрій гідроксиду в 30 мл метанолу випаровують на водяній бані. Сухий залишок перекристалізують із метанолу. В усіх випадках кількісний вихід.

*Натрій 2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат (VII, КР-0195)*

Жовта кристалічна речовина,  $T_{пл}$  250–252°C (MeOH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 390  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 55,50; Н 3,15; N 10,77; S 8,24.  $C_{18}H_{12}N_3NaO_4S$ . Розраховано, %: С 55,53; Н 3,11; N 10,79; S 8,23.

*Калій 2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат (VIII, КР-0199)*

Жовта кристалічна речовина,  $T_{пл}$  256–258°C (MeOH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 406  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 53,35; Н 3,02; N 10,33; S 7,93.  $C_{18}H_{12}KN_3O_4S$ . Розраховано, %: С 53,32; Н 2,98; N 10,36; S 7,91.

*Натрій 2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат (VIIa, КР-0200)*

Жовта кристалічна речовина,  $T_{пл}$  272–274°C (MeOH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 404  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 56,50; Н 3,56; N 10,39; S 8,00.  $C_{19}H_{14}N_3NaO_4S$ . Розраховано, %: С 56,57; Н 3,50; N 10,42; S 7,95.

*Калій 2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат (VIIIa, КР-0196)*

Жовта кристалічна речовина,  $T_{пл}$  276–278°C (MeOH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 420  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 54,37; Н 3,40; N 10,00; S 7,61.  $C_{19}H_{14}KN_3O_4S$ . Розраховано, %: С 54,40; Н 3,36; N 10,02; S 7,64.

*Загальна методика одержання 2-((5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропіонових кислот IV, IVa*

До розчину 0,01 моль відповідного тіолу II, IIIa в 30 мл етанолу додають 1,085 г (0,01 моль) 3-хлоропропіонової кислоти. Реакційну суміш кип'ячать протягом 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, промивають водою, сушать на повітрі.

*2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропіонова кислота (IV)*

Вихід 58%, білий порошок,  $T_{пл}$  202–204°C (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 2,71 (2H, т, J=7,5,  $SCH_2CH_2CO$ ); 3,31 (2H, т, J=7,5,  $SCH_2CH_2CO$ ); 6,00 (2H, с,  $CH_2$ ); 7,34 (2H, уш. т, J=6,0,  $H_{аром}$ ); 7,76–7,84 (4H, м,  $H_{аром}$ ); 8,32 (2H, д, J=7,6,  $H_{аром}$ ). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 382  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 59,81; Н 4,00;

N 11,02; S 8,45.  $C_{19}H_{15}N_3O_4S$ . Розраховано, %: С 59,83; Н 3,96; N 11,02; S 8,41.

*2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропіонова кислота (IVa)*

Вихід 62%, білий порошок,  $T_{пл}$  224–226°C (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 2,37 (3H, с,  $CH_3$ ); 2,68 (2H, т, J=7,4,  $SCH_2CH_2CO$ ); 3,31 (2H, т, J=7,3,  $SCH_2CH_2CO$ ); 5,97 (2H, с,  $CH_2$ ); 7,32 (1H, уш. т, J=6,8,  $H_{аром}$ ); 7,62 (1H, уш. д, J=8,8,  $H_{аром}$ ); 7,72–7,82 (3H, м,  $H_{аром}$ ); 8,11 (1H, с,  $H_{аром}$ ); 8,32 (1H, уш. д, J=8,1,  $H_{аром}$ ). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 396  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 60,81; Н 4,43; N 10,56; S 8,07.  $C_{20}H_{17}N_3O_4S$ . Розраховано, %: С 60,75; Н 4,33; N 10,63; S 8,11.

*Загальна методика одержання солей 2-((5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропіонових кислот IV, IVa*

Суміш 0,01 моль відповідної кислоти IV, IVa і 0,01 моль калій або натрій гідроксиду в 30 мл метанолу випаровують на водяній бані. Сухий залишок перекристалізують із метанолу. В усіх випадках кількісний вихід.

*Натрій 2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропіонат (V, КР-0220)*

Жовтий порошок,  $T_{пл}$  228–230°C (MeOH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 404  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 56,85; Н 3,57; N 10,40; S 7,73.  $C_{19}H_{14}N_3NaO_4S$ . Розраховано, %: С 56,57; Н 3,50; N 10,42; S 7,95.

*Калій 2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропіонат (VI, КР-0221)*

Жовтий порошок,  $T_{пл}$  236–238°C (MeOH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 420  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 54,50; Н 3,47; N 10,14; S 7,73.  $C_{19}H_{14}KN_3O_4S$ . Розраховано, %: С 54,40; Н 3,36; N 10,02; S 7,64.

*Натрій 2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропіонат (Va, КР-0223)*

Жовтий порошок,  $T_{пл}$  252–254°C (MeOH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %) 418  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 57,61; Н 3,96; N 10,02; S 7,71.  $C_{19}H_{15}N_3O_4S$ . Розраховано, %: С 57,55; Н 3,86; N 10,07; S 7,68.

*Калій 2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропіонат (VIIIa, КР-0222)*

Жовтий порошок,  $T_{пл}$  260–262°C (MeOH). Мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 434  $[M+H]^+$  (100). Знайдено, %: С 55,43; Н 3,86; N 9,62; S 7,41.

$C_{20}H_{16}KN_3O_4S$ . Розраховано, %: С 55,41; Н 3,72; N 9,69; S 7,40.

*Загальна методика одержання метилового естеру 2-((5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетатної кислоти IX, IXa*

До розчину 0,01 моль тіолу II, IIa в 30 мл етанолу додають 0,01 моль метилового естеру монохлороцтової кислоти. Реакційну суміш кип'яють протягом 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, розчинник випаровують, сухий залишок кристалізують з метанолу.

*Метил 2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат (IX, KP-0140)*

Вихід 78%, бежевий порошок,  $T_{пл.}$  250°C (MeOH–H<sub>2</sub>O, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 3,54 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4,18 (2H, с, SCH<sub>2</sub>CO); 6,00 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7,34 (2H, уш. т, J=6,0, H<sub>аром</sub>); 7,76–7,84 (4H, м, H<sub>аром</sub>); 8,32 (2H, д, J=7,6, H<sub>аром</sub>). Мас-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 382 [M+H]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: С 59,80; Н 3,99; N 11,02; S 8,41.  $C_{19}H_{15}N_3O_4S$ . Розраховано, %: С 59,83; Н 3,96; N 11,00; S 8,45.

*Метил 2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат (IXa, KP-0141)*

Вихід 74%, бежевий порошок,  $T_{пл.}$  236°C (MeOH–H<sub>2</sub>O, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2,37 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3,67 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4,17 (2H, с, SCH<sub>2</sub>CO); 5,97 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7,32 (1H, уш. т, J=6,8, H<sub>аром</sub>); 7,62 (1H, уш. д, J=8,8, H<sub>аром</sub>); 7,72–7,82 (3H, м, H<sub>аром</sub>); 8,11 (1H, с, H<sub>аром</sub>); 8,32 (1H, уш. д, J=8,1, H<sub>аром</sub>). Мас-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 396 [M+H]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: С 60,76; Н 4,35; N 10,62; S 8,09.  $C_{20}H_{17}N_3O_4S$ . Розраховано, %: С 60,75; Н 4,33; N 10,63; S 8,11.

*Загальна методика одержання 2-((5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетаміду X, Xa*

До розчину 0,01 моль тіолу II, IIa в 30 мл етанолу додають 0,01 моль 2-хлороацетаміду. Реакційну суміш кип'яють протягом 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, сушать на повітрі.

*2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетамід (X, KP 0154)*

Вихід 76%, білий порошок,  $T_{пл.}$  248°C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 4,00 (2H, с, SCH<sub>2</sub>CO); 6,01 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub>); 7,30 (2H, уш. с, H<sub>аром</sub>); 7,35 (2H, уш. с, H<sub>аром</sub>); 7,63 (2H, уш. с, CONH<sub>2</sub>); 7,70 (2H, уш. с, H<sub>аром</sub>); 8,33 (2H, уш. д, J=7,9, H<sub>аром</sub>). Мас-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 367 [M+H]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: С 58,99;

Н 3,87; N 15,26; S 8,73.  $C_{18}H_{14}N_4O_3S$ . Розраховано, %: С 59,01; Н 3,85; N 15,29; S 8,75.

*2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетамід (Xa, KP-0155)*

Вихід 84%, білий порошок,  $T_{пл.}$  242°C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2,37 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4,02 (2H, с, SCH<sub>2</sub>CO); 6,01 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub>); 7,32 (1H, уш. т, J=6,8, H<sub>аром</sub>); 7,62 (1H, уш. д, J=8,8, H<sub>аром</sub>); 7,65 (2H, уш. с, CONH<sub>2</sub>); 7,72–7,82 (3H, м, H<sub>аром</sub>); 8,11 (1H, с, H<sub>аром</sub>); 8,32 (1H, уш. д, J=8,1, H<sub>аром</sub>). Мас-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 381 [M+H]<sup>+</sup> (100). Знайдено, %: С 59,99; Н 4,24; N 14,73; S 8,43.  $C_{19}H_{16}N_4O_3S$ . Розраховано, %: С 59,96; Н 4,22; N 14,75; S 8,45.

*Комп'ютерні методи дослідження гострої токсичності та побудова QSAR-моделей*

Віртуальне оцінювання виконували комп'ютерним QSAR-аналізом за методологією регресійного аналізу. Для виконання окремих етапів QSAR-аналізу було використано низку програмних засобів, таких як: PaDEL-Descriptor [7] (програмне забезпечення для розрахунку 1875 молекулярних дескрипторів; геометрії 3D-стану були повністю оптимізовані, використовуючи напівемперичний квантово-хімічний метод MM2) та BuildQSAR [8] (побудова регресійних QSAR-моделей на основі розрахованих дескрипторів та експериментальних даних). У QSAR-моделях використовувалось 195 дескрипторів, що мали не нульові значення та були взаємно корельованими.

Також було використано сторонні програмні рішення для побудови моделей «структура – токсичність» та прогнозування LD<sub>50</sub> за допомогою вже створених моделей GUSAR (Росія). GUSAR дозволяє створювати QSAR моделі, засновані на прогнозованих біологічних профілях активності хімічних сполук. Кожна хімічна сполука надана у вигляді списку дескрипторів MNA, що використовуються в якості вхідних параметрів [9] для прогнозування біологічного профілю діяльності.

*Дослідження гострої токсичності сполук*

Вивчення гострої токсичності здійснювали за експрес-методом Прозоровського [10] на білих нелінійних щурах обох статей вагою 175–235 г. Використовували 4 групи тварин, по 2 спостереження в кожній, з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполуки вводили лабораторним тваринам у вигляді тонко-дисперсної водної суспензії, з дотриманням правил асептики та антисептики, за допомогою шприца внутрішньочеревно, який готу-

вали в дистильованій воді з розрахунку 1 мл суспензії на 100 г ваги тварини. Спостереження виконувались через 24 год. Статистичну обробку даних виконували з використанням параметричного критерію t-Стюдента. Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості понад 95% ( $p < 0,05$ ). Утримання та робота з тваринами здійснювалась відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1985) [11].

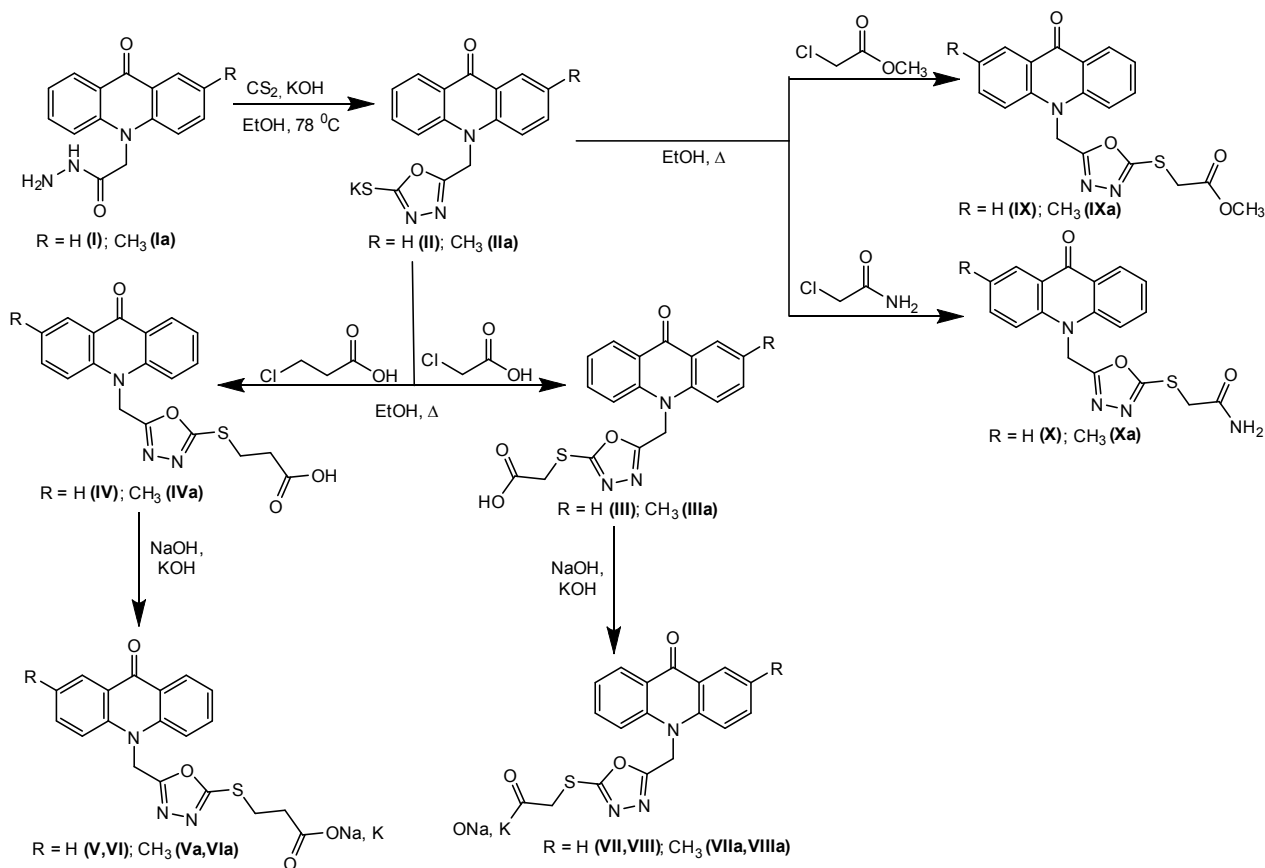
#### Результати та обговорення

Один з добре відомих способів синтезу 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-тіонів полягає в циклізації гідразидів карбонових кислот під дією карбон дисульфід [12,13]. Тому раніше одержані гідразиди (I, IIa) піддали циклізації під дією карбон дисульфід з калій гідроксидом в середовищі етанолу впродовж 24 год при перемішуванні на магнітній мішалці (схема).

Відомо, що наявність алкільних замісників при атомі Сульфуру в 1,3,4-оксадіазол-2-тіонах

підвищує їх біологічну активність. З цієї причини було доцільним одержати S-похідні 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів.

Кислоти (III, IV, IIIa, IVa) були одержані шляхом взаємодії, попередньо синтезованих, калієвих солей сполук (II, IIa) з монохлорооцтовою та 3-хлоропропіоною кислотою в середовищі полярного розчинника – етанолу. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  сполук III та IIIa характеризуються синглетним сигналом протонів  $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CO}$ -групи при 3,97 та 3,71 м.ч., а у випадку сполук IV, IVa сигнал  $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -групи проявляється у вигляді двох триплетів при 2,71 та 3,31 м.ч. Наявність даних піків підтверджує проходження реакції алкілювання саме з атома Сульфуру. Сигнал протону карбоксильної групи був зареєстрований лише на спектрі сполуки III, що вірогідно можна пояснити обмінними властивостями даної групи з розчинником в ході реєстрації спектрів. З метою отримання водорозчинних сполук, що є дуже важливим фактором для похідних акридин-9(10H)-ону та обумовлює великий інтерес для біологічних досліджень, був здійснений синтез солей. Натрієві та калієві солі



Схема

відповідних кислот одержували реакцією нейтралізації в метанолі.

Метилкові естери (IX, IXa) були одержані шляхом алкілування метиловим естером монохлороцтової кислоти, а амідів (X, Xa) за допомогою 2-хлороацетаміду (схема 1). Для всіх S-похідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів характерний зсув сигналу метиленового зв'язку в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в більш слабке поле, за рахунок збільшення акцепторного впливу акридин-9(10H)-онового ядра.

Відомо, що поряд з показниками біологічної активності молекули БАР, варто враховувати і клас її токсичності. Ці дані часто пов'язані між собою і, як правило, прямо пропорційні. Тому, перед тим як здійснювати будь-які доклінічні дослідження нових потенційних лікарських засобів, доцільно починати експеримент зі встановлення показників гострої токсичності. З практичної точки зору доцільність вищезазначеного шляху полягає у подальшому використанні значень  $\text{LD}_{50}$  задля розрахунку доз досліджуваних речовин при введенні у наступних експериментах з визначенню біологічної активності.

При дослідженні гострої токсичності S-похідних нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2-тіонів з акридин-9(10H)-оном було встановлено, що всі досліджувані сполуки відносяться до IV-го класу токсичності за класифікацією Сидорова [14]. Так, провівши аналіз даних  $\text{LD}_{50}$  (табл. 1), ми встановили, що найменш токсичною серед досліджуваних сполук є 2-((5-((2-метил-9-оксо-

акридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетамід (Xa, КР 0155) зі значенням гострої токсичності  $720 \pm 35$  мг/кг. Найтоксичнішою сполукою є калій 5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолат (II, КР-0134) зі значенням  $\text{LD}_{50} = 268 \pm 25$  мг/кг.

Після проведення аналізу залежності гострої токсичності від будови досліджуваних речовин було виявлено ряд закономірностей. Так, введення метильного замісника в друге положення гетероциклічного кільця акридин-9(10H)-она в усіх випадках зменшує показник гострої токсичності. Дана тенденція спостерігається і у синтезі, що проявляється у вигляді виходу більшої кількості продукту, це можна пояснити фактом енергетичної стабілізації «розірваної» ароматичної системи акридин-9(10H)-она. Подальший аналіз результатів показав, що калієві солі у випадку ацетатних кислот (VIII, VIIIa) менш токсичні, ніж відповідні натрієві солі, а у випадку пропанових кислот значення гострої токсичності калієвих солей вище ніж у натрієвих. Перехід до метилових естерів підвищує гостру токсичність у 1,2–2 рази. Цікаво відзначити, що одержання амідів ацетатних кислот навпаки знижує значення  $\text{LD}_{50}$  до найменш токсичних сполук. Введення алкільних замісників при атомі Сульфуру в 1,3,4-оксадіазол-2-тіоні підвищує їх біологічну активність та знижує гостру токсичність.

В подальшому було виконано QSAR-аналіз гострої токсичності сполук відповідних похідних за допомогою регресійної моделі. Математичні три-, чотири- та п'ятипараметричні QSAR-мо-

Таблиця 1

Значення гострої токсичності  $\text{LD}_{50}$  новосинтезованих сполук

№ п/п	Шифр сполуки	Експериментальні дані: в/о введення, $\text{LD}_{50}$ (мг/кг)	Прогнозована токсичність ( $\text{LD}_{50}$ (мг/кг))			
			В/о введення (GUSAR)	QSAR		
				Модель 1	Модель 2	Модель 3
1	КР-0134	$268 \pm 25$	428,2	227,028	257,984	248,972
2	КР-0135	$290 \pm 25$	298,6	349,272	286,546	306,585
3	КР-0140	$320 \pm 20$	585,5	288,295	287,536	329,253
4	КР-0141	$410 \pm 60$	873,6	423,274	479,115	400,835
5	КР-0154	$450 \pm 40$	619,5	495,402	505,733	448,448
6	КР-0155	$720 \pm 35$	1073	634,680	679,162	719,104
7	КР-0195	$310 \pm 35$	377,2	301,073	286,947	274,706
8	КР-0196	$605 \pm 45$	420,5	478,217	522,520	576,306
9	КР-0199	$370 \pm 20$	235,4	421,291	416,777	419,800
10	КР-0200	$390 \pm 20$	616,6	454,403	462,890	410,236
11	КР-0220	$630 \pm 55$	561	598,164	509,893	621,301
12	КР-0221	$450 \pm 30$	482,3	509,533	485,524	457,620
13	КР-0222	$570 \pm 60$	314,5	558,310	595,880	563,975
14	КР-0223	$670 \pm 57$	433,4	714,059	676,496	675,859

делі було побудовано за методикою систематичного пошуку з використанням програми BuildQSAR. Відповідні параметричні QSAR-моделі для гострої токсичності, що мають найкращі статистичні показники, наведено нижче:

#### Модель 1

$$LD_{50} = +46,4750(\pm 34,2812) \cdot AATSC6m - 6279,8419(\pm 2940,9969) \cdot MATS3m - 147,9845(\pm 145,2464) \cdot ETA\_Eta\_R\_L + 2573,5558(\pm 1978,5437)$$

#### Модель 2

$$LD_{50} = -891,2766(\pm 353,0516) \cdot ALogP + 31,0505(\pm 13,7836) \cdot AATSC0m + 3713,8806(\pm 1475,9457) \cdot GATS6m - 758,9968(\pm 254,5196) \cdot ETA\_dBeta - 181,6711(\pm 733,9692)$$

#### Модель 3

$$LD_{50} = -360,0423(\pm 60,4776) \cdot ALogp2 + 86,8054(\pm 19,9709) \cdot AATSC4m + 213,7320(\pm 33,0720) \cdot nBondsS2 - 3369,5840(\pm 565,7746) \cdot MAXDN2 - 24531,9503(\pm 20583,4854) \cdot ETA\_EtaP\_B\_RC + 4242,0806(\pm 858,9927)$$

Виконаний багатофакторний лінійний регресійний аналіз показав, що опис гострої токсичності похідних здійснюється комбінацією 2D-дескрипторів, що характеризують когерентний коефіцієнт по масі (MATS3m, GATS6m), ліпофільність молекул (ALogP, ALogp2), просторових автокореляційних параметрів (AATSC6m, AATSC0m, AATSC4m), електротопологічного стану (ETA\_Eta\_R\_L, ETA\_dBeta, ETA\_EtaP\_B\_RC) та певних угруповань атомів (nBondsS2, MAXDN2). Вочевидь дані параметри визначальні за рахунок доволі високої молекулярної маси та

плоского трициклічного акридонового ядра.

Прогнозуючу здатність регресійних QSAR-моделей оцінювали за допомогою коефіцієнта перехресного оцінювання  $q^2$ . Крім цього, для кожної моделі розраховували середньоквадратичну помилку прогнозу (SPress), похибку стандартного відхилення в прогнозуванні (SDEP) і квадрат коефіцієнта кореляції ( $R^2$ ). QSAR-модель вважали ефективною і з високою прогнозуючою здатністю при значенні  $R^2 > 0,6$  та  $q^2 > 0,5$  для прогнозування гострої токсичності нових сполук [15].

Таким чином, на основі параметрів, наданих нами для індивідуальних прогнозуючих QSAR-моделей у табл. 1 та 2, можна зробити висновок про їх ефективність, стабільність та доцільність використання для визначення гострої токсичності потенційно нових похідних в ряду 5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолатів як перспективних біологічно активних сполук. Про це свідчить високий показник коефіцієнта перехресного оцінювання  $q^2$ , визначений для всіх моделей у межах 0,705–0,949 та високий коефіцієнт статистичної значущості отриманих моделей.

Цей висновок підтверджує і графічний результат (рисунок) встановленого співвідношення експериментальних значень  $LD_{50}$  (мг/кг) та передбачених значень  $LD_{50}$  (мг/кг) гострої токсичності в QSAR-моделі № 3, значення якого для більшості сполук (95%) знаходиться в межах лінії тренду.

Слід зазначити, що різниця між показниками гострої токсичності, які одержано як позаекспериментальним, так і експериментальним методами, була незначною. Це надає перспективи використання комп'ютерного методу QSAR-аналізу при подальших дослідженнях і дизайні нових біологічно активних сполук.

#### Висновки

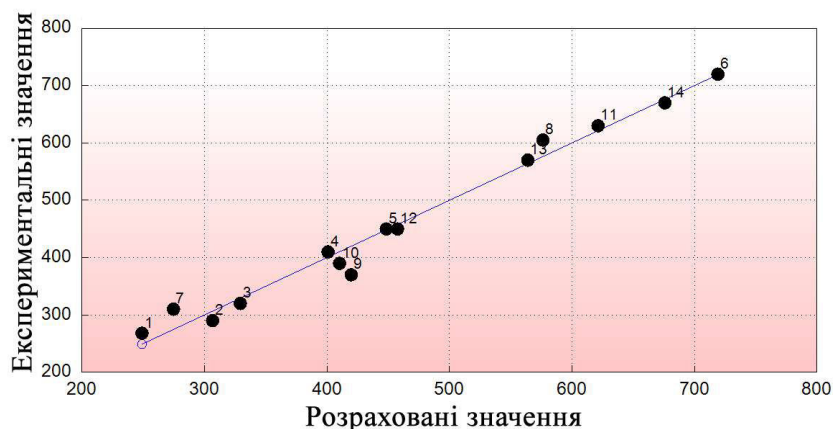
1. За допомогою реакції гетероциклізації одержані нові гібриди 1,3,4-оксадіазол-2-тіону з

Таблиця 2

Статистичні показники моделей гострої токсичності  $LD_{50}$  сполук

Моделі	Статистичні показники					
	<sup>1</sup> $q^2$	<sup>2</sup> $R^2$	<sup>3</sup> SPress	<sup>4</sup> SDEP	<sup>5</sup> p	<sup>6</sup> F
Модель 1	0,705	0,921	93,637	82,125	0,0002	18,550
Модель 2	0,723	0,927	95,646	79,582	0,0007	13,694
Модель 3	0,949	0,990	43,537	34,153	< 0,0001	78,034

Примітки: <sup>1</sup> $q^2$  – коефіцієнт перехресного оцінювання; <sup>2</sup> $R^2$  – квадрат коефіцієнта кореляції; <sup>3</sup>SPress – середньоквадратична помилка прогнозу; <sup>4</sup>SDEP – похибка стандартного відхилення в прогнозуванні; <sup>5</sup>p – статистична значущість; <sup>6</sup>F – критерій Фішера.



Кореляційна залежність значення  $LD_{50}$  між розрахованими та експериментальними значеннями в QSAR-моделі № 3

акридин-9(10H)-оном. Для зниження показників гострої токсичності та підвищення їх біологічної активності синтезовані різноманітні S-похідні даного ряду.

2. Встановлено, що S-похідні 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів відносяться до IV-го класу токсичності за класифікацією К.К. Сидорова. Найменш токсичною серед досліджуваних сполук є 2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетамід зі значенням  $LD_{50}=720\pm 35$  мг/кг. Введення метильного замісника в 2e-положення гетероциклічного кільця акридин-9(10H)-она в усіх випадках зменшує показник гострої токсичності.

3. Виконано багатофакторний лінійний регресійний аналіз та побудовані QSAR моделі для розрахунку гострої токсичності з високими коефіцієнтами перехресної оцінки та кореляції, що при подальших дослідженнях сполук цього ряду дозволить прогнозувати найменш токсичні серед них.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карпенко Ю.В., Омелянчик Л.О. Синтез гетерилпохідних 2,5-заміщених 1,3,4-оксадіазолів // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2017. – № 4. – С.145-152.
2. *Synthesis*, physicochemical properties, and biological activity of (acridinyl-9-thio)acetic acid hydrazides / Martynovskii A.A., Samura V.A., Omelyanchik V.N., Panasenکو A.I., Omelyanchik L.A., Panasenکو T.V. // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1990. – Vol.24, No. 7. – P.470-472.
3. *Hepatitis C virus* in vitro replication is efficiently inhibited by acridone Fac4 / Campos G.R.F., Bittar C., Jardim A.C.G., Shimizu J.F., Batista M.N., Paganini E.R., Assis L.R., Bartlett C., Harris M., Bolzani V.S., Regasini L.O., Rahal P. // *Journal*

of *General Virology*. – 2017. – Vol.98. – No. 7. – P.1693-1701.

4. *New acridone* from the wood of *Citrus reticulata* Blanco / Phetkul U., Wanlaso N., Mahabusarakam W., Phongpaichit S., Carroll A.R. // *Natural Product Research*. – 2013. – Vol.27. – No. 20. – P.1922-1926.

5. *Acridone* suppresses the proliferation of human breast cancer cells in vitro via ATP-binding cassette subfamily G member 2 / Xu L., Li S., Liang Z., Lin H., Fu R. // *Oncology Letters*. – 2018. – Vol.15. – P.2651-2654.

6. *Synthesis* and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety / Kudryavtseva T.N., Sysoev P. I., Popkov S. V., Nazarov G. V., Klimova L.G. // *Russian Chemical Bulletin*. – 2015. – Vol.64. – No. 6. – P.1341-1344.

7. *Yap C.W.* PaDEL-descriptor: an open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints // *Journal of Computational Chemistry*. – 2011. – Vol.32. – P.1466-1474.

8. *De Oliveira D.B., Gaudio A.C.* BuildQSAR: a new computer program for QSAR analysis // *Molecular Informatics*. – 2001. – Vol.19. – No. 6. – P.599-601.

9. *QSAR* modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction / Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // *Molecular Informatics*. – 2011. – Vol.30. – No. 2-3. – P.241-250.

10. *Прозоровский В.Б.* Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // *Психофармакология и биологическая наркологи́я*. – 2007. – Т.7. – Вып. 3-4. – С.2090-2120.

11. *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними* / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.

12. *Synthesis*, fungicidal activity, and 3D-QSAR of pyridazinone-substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles / Zou X.J., Lai L.H., Jin G.Y., Zhang Z.-X. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2002. – Vol.50. – No. 13. – P.3757-3760.

13. *Synthesis* and pharmacological evaluation of 9(10H)-



acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents / Salimon J., Salih N., Yousif E., Hameed A., Kreem A. // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2010. – Vol.3. – No. 4. – P.205-210.

14. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // *Токсикол. новых пром. веществ*. – 1973. – Вып. 13. – С. 45-71.

15. Validation method used in quantitative structure activity relationship / N.K. Mahobia, R. D. Patel, N. W. Sheikh, S.K. Singh, A. Mishra, R. Dhardubey // *Der Pharma Chemica*. – 2010. – Vol.2. – P.260-271.

Надійшла до редакції 19.03.18

#### SYNTHESIS AND STUDY OF THE «ACUTE TOXICITY VS. STRUCTURE» DEPENDENCE OF NEW HYBRID 1,3,4-OXADIAZOLE-2-THIONE WITH ACRIDINE-9(10H)-ONE

Y.V. Karpenko <sup>a</sup>, L.O. Omelyanchik <sup>a</sup>, T.A. Samura <sup>b</sup>, V.N. Omelyanchik <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Zaporizhzhia National University, Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>b</sup> Zaporozhye State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The synthesis and research of acute toxicity of new 1,3,4-oxadiazole-2-thione hybrids with acridine-9(10H)-one are given in the work. By means of heterocyclization reaction of the appropriate 2-(2R-9-oxoacridine-10(9H)-yl)acetohydrazides under the action of a carbon disulfide, a system was synthesized with isolated heterocycles which is coupled by a methylene bond. The obtained thiones were subjected to alkylation at the sulfur atom to prepare various S-derivatives of 10-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazole-2-yl)methyl)-2R-acridine-9(10H)-ones. The structure of the synthesized compounds was confirmed by elemental analysis, LC-MS, IR and <sup>1</sup>H NMR spectroscopies. The acute toxicity of S-derivatives of 10-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazole-2-yl)methyl)-2R-acridine-9(10H)-ones was studied in a non-experimental way with the help of QSAR-analysis using the regression models of computer programs PaDEL-Descriptor and BuildQSAR, it was also studied experimentally on mammals (rats). It has been found that compounds of this class are low-toxic; moreover, the toxicity decreases when inserting a methyl substituent in the second position of the heterocyclic ring of acridine-9(10H)-one, and also when obtaining the appropriate amides of acetate acids. It should be noted that the difference between the acute toxicity indicators, which were obtained both by non-experimental methods and experimental ones, is negligible which gives the opportunity for using computer prediction in further research and design of new bioactive compounds.

**Keywords:** acridine-9(10H)-one; 1,3,4-oxadiazole; 1,3,4-oxadiazole-2-thione; acute toxicity; QSAR-analysis.

#### REFERENCES

1. Karpenko Y.V., Omelyanchik L.O. Synthesis of heteryl derivatives of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole. *Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii*, 2017, vol. 15, no. 4, pp. 21-32. Available at: <https://doi.org/10.24959/opfchj.17.917>. (in Ukrainian).
2. Martynovskii A.A., Samura B.A., Omelyanchik V.N., Panasenko A.I., Omelyanchik L.A., Panasenko T.V. Synthesis, physicochemical properties, and biological activity of (acridinyl-9-thio)acetic acid hydrazides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 1990, vol. 24, pp. 470-472.
3. Campos G.R.F., Bittar C., Jardim A.C.G., Shimizu J.F., Batista M.N., Paganini E.R., de Assis L.R., Bartlett C., Harris M., Bolzani V.S., Regasini L.O., Rahal P. Hepatitis C virus in vitro replication is efficiently inhibited by acridone Fac4. *Journal of General Virology*, 2017, vol. 98, pp. 1693-1701.
4. Phetkul U., Wanlaso N., Mahabusarakam W., Phongpaichit S., Carroll A.R. New acridone from the wood of *Citrus reticulata* Blanco. *Natural Product Research*, 2013, vol. 27, pp. 1922-1926.
5. Xu L., Li S., Liang Z., Lin H., Fu R. Acridone suppresses the proliferation of human breast cancer cells in vitro via ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Oncology Letters*, 2018, vol. 15, pp. 2651-2654.
6. Kudryavtseva T.N., Sysoev P.I., Popkov S.V., Nazarov G.V., Klimova L.G. Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-oxadiazole moiety. *Russian Chemical Bulletin*, 2015, vol. 64, pp. 1341-1344.
7. Yap C.W. PaDEL-descriptor: an open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *Journal of Computational Chemistry*, 2011, vol. 32, pp. 1466-1474.
8. De Oliveira D.B., Gaudio A.C. BuildQSAR: a new computer program for QSAR analysis. *Molecular Informatics*, 2001, vol. 19, pp. 599-601.
9. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Molecular Informatics*, 2011, vol. 30, pp. 241-250.
10. Prozorovskii V.B. Statisticheskaya obrabotka rezul'tatov farmakologicheskikh issledovaniy [Statistic processing of data of pharmacological investigations.]. *Psihofarmakologiya i Biologicheskaya Narkologiya*, 2007, vol. 7, no. 3-4, pp. 2090-2120. (in Russian).
11. Kozhemyakin Yu.M., *Naukovo-praktychni rekomendatsiyi z utrimannya laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy* [Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]. Avitsena Publishers, Kiev, 2002. 156 p. (in Ukrainian).
12. Zou X.-J., Lai L.-H., Jin G.-Y., Zhang Z.-X. Synthesis, fungicidal activity, and 3D-QSAR of pyridazinone-substituted 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2002, vol. 50, pp. 3757-3760.
13. Salimon J., Salih N., Yousif E., Hameed A., Kreem A. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 2010, vol. 3, pp. 205-210.
14. Sidorov K.K. O klassifikatsii toksichnosti yadov pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [On the classification of toxicity of poisons in parenteral routes of administration]. *Toxicology of New Industrial Substances*, 1973, vol. 13, pp. 45-71. (in Russian).
15. Mahobia N.K., Patel R.D., Sheikh N.W., Singh S.K., Mishra A., Dhardubey R. Validation method used in quantitative structure activity relationship. *Der Pharma Chemica*, 2010, vol. 2, no. 5, pp. 260-271.