

Е. А. Дикусар¹, Е. А. Акишина¹, И. А. Колесник¹, Е. Н. Маргун¹, С. Г. Стёпин²,
Г. К. Мукушева³, А. Р. Жасымбекова³, Н. Н. Тойгамбекова³, М. С. Нурмаганбетова³,
Р. Б. Сейдахметова⁴, М. А. Федосеева⁵, Д. Н. Симакова⁵, В. И. Поткин¹

**АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ: ЭКСПЕРИМЕНТ И СРАВНЕНИЕ
ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ С РЕЗУЛЬТАТАМИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ
РАСЧЕТОВ *AB INITIO* МЕТОДОМ DFT**

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

³НАО Карагандинский университет им. Е. А. Букетова,
г. Караганда, Республика Казахстан

⁴Карагандинский медицинский университет, г. Караганда, Республика Казахстан

⁵Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

*В настоящей работе приводятся данные по изучению анальгетической активности 11 азотсодержащих гетероциклических соединений на экспериментальной модели химического раздражения брюшины, индуцированного введением уксусной кислоты, и сравнительный анализ полученных данных с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT (теории функционала плотности, англ. *density functional theory*). В результате исследования установлено, что 6 образцов в дозе 25 мг/кг проявили анальгетическую активность на модели химического раздражения брюшины, продемонстрировав достоверное снижение количества уксусных спазмов у крыс на 51,7 – 38,0% по сравнению с контролем, и 5 образцов не проявили анальгетической активности в этом тесте. С целью выявления зависимости анальгетической активности изучаемых азотсодержащих гетероциклов от их химического строения и электронной структуры проведен анализ таких дескрипторов биологической активности, как граничные орбитали, каковыми являются энергия верхней занятой молекулярной орбитали и энергия нижней вакантной молекулярной орбитали. Энергетические параметры молекул, полученные в результате квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT с использованием уровня теории B3LYP/MIDI, никак не коррелируют с анальгетической активностью.*

Ключевые слова: анальгетическая активность, азотсодержащие гетероциклы, диклофенак натрия, изоксазол, изотиазол, хинолин, теория функционала плотности, метод Фукуи.

ВВЕДЕНИЕ

Пополнение ассортимента природных и синтетических фармацевтических субстанций, обладающих различными типами анальгетической активности, является актуальной задачей, поскольку спрос на них на фармацевтических рынках постоянно растет [1–4]. Изучение анальгетической активности химических соединений является довольно затратной и трудоемкой процедурой.

Целью данной работы является поиск корреляционных зависимостей между экспериментально полученными

данными по анальгетической активности азотсодержащих гетероциклических соединений и некоторыми молекулярными параметрами (дескрипторами) этих соединений, вычисленными путем квантово-химического моделирования. Использование такого рода корреляционных зависимостей (при их обнаружении) позволило бы еще на этапе квантово-химического моделирования произвести выборку и выбраковку наименее перспективных соединений, что привело бы к существенной экономии при расходовании лабораторных животных и вспомогательных материалов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе приводятся данные по изучению анальгетической активности 11 азотсодержащих гетероциклических соединений на экспериментальной модели химического раздражения брюшины (тест «укусные корчи»), индуцированного введением уксусной кислоты [5, 6], и проводится сравнение полученных данных с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT (теории функционала плотности, *англ.* density functional theory [7, 8]).

Оценку анальгетической активности 11 азотсодержащих гетероциклических соединений **1–11** проводили методом специфической болевой реакции «укусные корчи» на 78 белых беспородных мышах обоего пола массой 20–25 г [5]. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 0,75% уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела мыши через 30 мин после внутрижелудочного введения исследуемых азотсодержащих гетероциклических соединений **1–11**, которые в виде крахмального коллоидного раствора вводили внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг. Подсчет числа «корчей» проводили спустя 20 ми-

нут после введения уксусной кислоты в течение 30 минут.

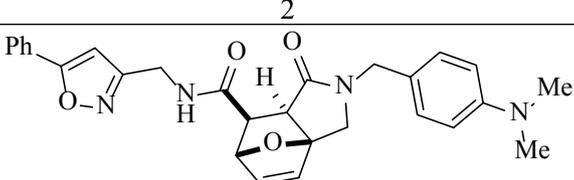
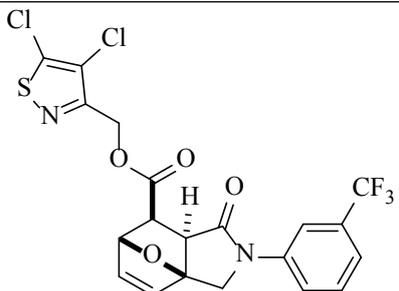
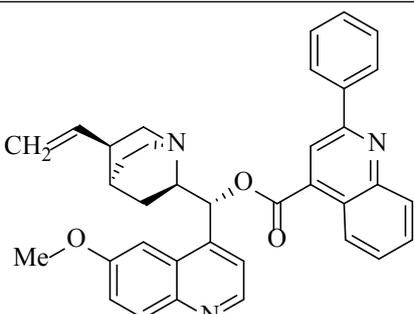
В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия в его эффективной дозе 8 мг/кг ($ED_{50} = 8$ мг/кг); контрольные мыши получали эквивалентное количество крахмальной слизи.

Анальгетическую активность азотсодержащих гетероциклических соединений **1–11** оценивали по снижению числа укусных корчей у животных опытных групп в процентах по сравнению с контролем [5].

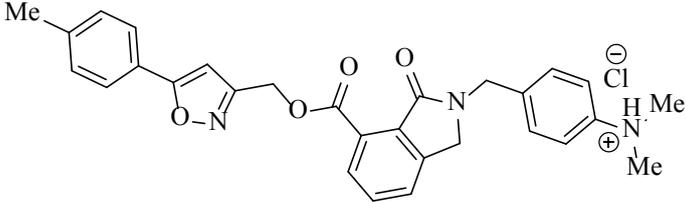
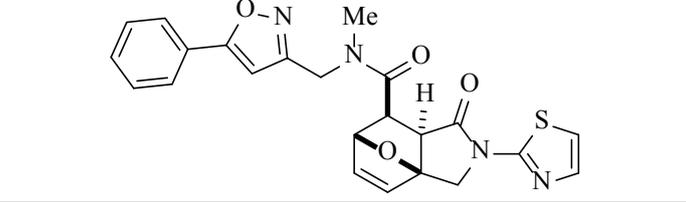
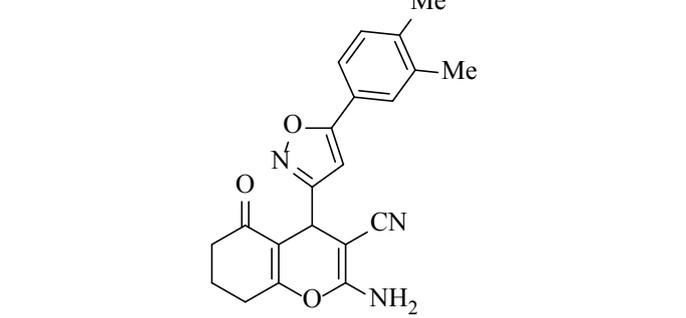
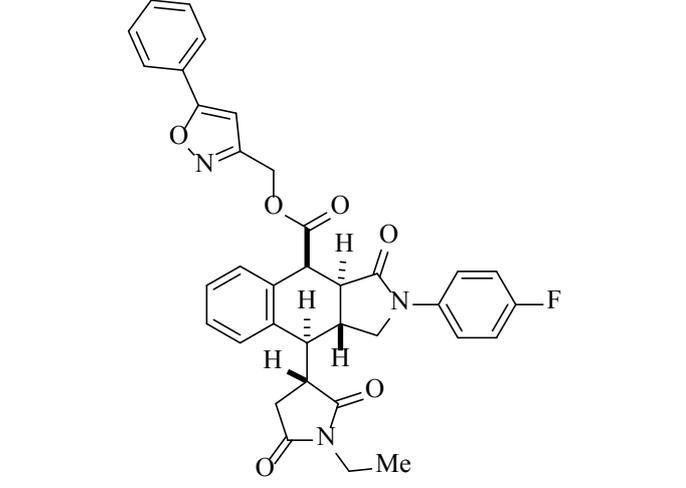
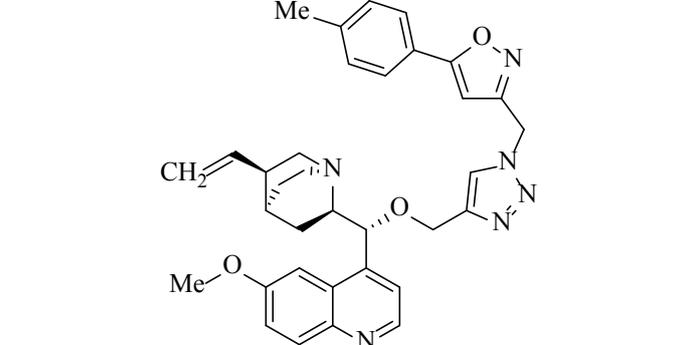
Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета «Statistica 8». Полученные результаты представлены в виде средней и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверными считались различия при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Была изучена анальгетическая активность и проведено квантово-химическое моделирование *ab initio* методом DFT с применением уровня теории B3LYP1/MIDI, программного пакета GAMESS [7] и базового набора MIDI [8] следующей серии азотсодержащих гетероциклов **1–11** (таблица 1).

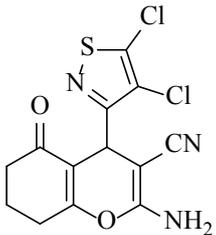
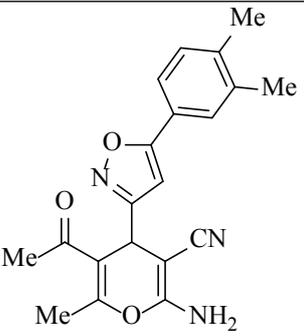
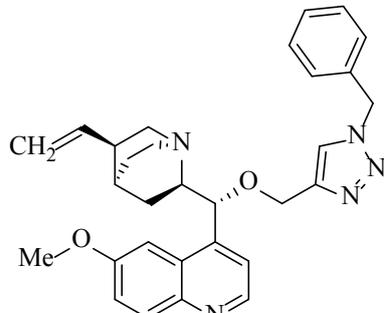
Таблица 1. – Химические структуры и названия азотсодержащих гетероциклов **1–11***

№	Структурная формула	Название
1		3 (3a <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>SR</i> ,7a <i>RS</i>)-2-(4-Диметиламинобензил)-1-оксо- <i>N</i> -(5-фенилизоксазол-3-илметил)-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксизоиндол-7-карбоксамид
2		(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)метил (3a <i>SR</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>SR</i> ,7a <i>RS</i>)-1-оксо-2-(3-трифторметилфенил)-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат
3		(<i>R</i>)-(6-Метоксихинолин-4-ил) (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-винилпиперидин-2-илметил 2-фенилпиперидин-4-карбоксилат

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
4		Хлорид <i>N,N</i> -диметил-4-{1-оксо-7-[5-(<i>n</i> -толил)изоксазол-3-ил]метоксикарбонил}изоиндолин-2-илметилбензиламмония
5		(3 <i>aSR</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>SR</i> ,7 <i>aRS</i>)- <i>N</i> -Метил-1-оксо- <i>N</i> -(5-фенилизоксазол-3-илметил)-2-тиазол-2-ил-1,2,3,6,7,7 <i>a</i> -гексагидро-3 <i>a</i> ,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксамид
6		<i>rac</i> -2-Амино-4-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4 <i>H</i> -хромен-3-карбонитрил
7		5-Фенилизоксазол-3-илметил (3 <i>aSR</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i> ,9 <i>aRS</i>)-9-[(<i>RS</i>)-1-этил-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3,3 <i>a</i> ,4,9,9 <i>a</i> -гексагидро-1 <i>H</i> -бензо[<i>f</i>]-4-карбоксилат
8		3-[4-(<i>R</i>)-(6-Метоксихинолин-4-ил)(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-винилхиноклидин-2-илметоксиметил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-илметил]-5-(<i>n</i> -толил)изоксазол

Продолжение таблицы 1.

1	2	3
9		<i>rac</i> -2-Амино-4-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4 <i>H</i> -хромен-3-карбонитрил
10		<i>rac</i> -5-Ацетил-2-амино-4-[5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ил]-6-метил-4 <i>H</i> -пиран-3-карбонитрил
11		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(<i>R</i>)-(1-Бензил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-илметокси)](6-метоксихинолин-4-илметил)-5-винилпиперидин

Примечание: *Соединения в таблице расположены в порядке снижения их анальгетической активности.

В качестве объектов исследования были выбраны следующие производные азотистых гетероциклических соединений: изоксазола (1, 4–8, 10), дихлоризотиазола (2, 9), хинолина (3) и 1,2,3-триазола (11), ковалентно связанные с фрагментами хинина (3, 8, 11), изоиндола (1, 2, 4, 5) и пирана (6, 9, 10). Выбор данных разнородных объектов был обусловлен большим объемом научного материала, посвященного синтезу гомологов этих производных, проводимых на протяжении ряда лет в лаборатории химии гетероциклических соединений, например, производных изоксазола [9], изотиазола [9, 10], хинолина [11], 1,2,3-триазола [12], изоиндола [13] или соединений, содержащих пирановый цикл [14].

Большой объем синтезированных соединений не позволяет провести их полный скрининг на различные виды биологической активности. Исследование анальгетической активности небольшой выборки

азотсодержащих гетероциклов 1–11, проведенный в Карагандинском медицинском университете, по крайней мере, позволяет исключить малоперспективные для данного вида активности сочетания молекулярных фрагментов и групп.

Полученные в эксперименте данные по величине корчей обработаны методами математической статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента, эффект считали достоверным при $p < 0,05$ по сравнению с контролем. Затем на основании этих значений вычисляли фармакологическую (анальгетическую) активность испытуемых соединений в %, для этого средние значения корчей взяты в виде точных величин до десятых долей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования анальгетической активности соединений 1–11 приведены в таблице 2.

В таблице 2 число корчей представлено в виде средних значений ($M \pm m$), полученных с помощью программы *Statistica*.

С целью выявления зависимости анальгетической активности изучаемых азотсодержащих гетероциклов **1–11** (таблицы 1 и 2) от их строения и электронной структу-

ры проведен анализ энергетического положения и локализации таких дескрипторов биологической активности, как граничные орбитали (ГО), каковыми являются энергия верхней занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и энергия нижней вакантной молекулярной орбитали (НВМО) (таблица 3).

Таблица 2. – Анальгетическая активность азотсодержащих гетероциклов **1–11**

Наименование вещества	Доза, мг/кг	Количество корчей	Уменьшение количества укусуных корчей (%)
Контроль	–	1045 ± 10	100
Диклофенак натрия	8	49 ± 10	52,9
1	25	50 ± 11*	51,7
2	25	53 ± 11*	49,9
3	25	57 ± 9*	45,6
4	25	58 ± 9*	44,9
5	25	62 ± 11	40,9
6	25	65 ± 10*	38,0
7	25	71 ± 1*	31,8
8	25	73 ± 12*	30,1
9	25	79 ± 9	24,4
10	25	83 ± 10	21,2
11	25	86 ± 11	18,3

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 3. – Полные энергии системы (E_f , атомные единицы Хартри), энергии высших занятых молекулярных орбиталей ($E_{ВЗМО}$, eV) и низших вакантных молекулярных орбиталей ($E_{НВМО}$, eV), разности энергий ВЗМО и НВМО (ΔF , eV), дипольные моменты (D, Дб), молекулярная масса (M, дальтон), общее число атомов (N) соединений **1–11**

№	E_f , а.е.	$E_{ВЗМО}$, eV	$E_{НВМО}$, eV	ΔF , eV	D, Дб	M	N
1	-1594,23612	-5,0205	-0,3020	4,7185	2,38	484,56	64
2	-2783,41179	-7,2220	-1,6926	5,5294	9,06	505,29	45
3	-1771,16958	-5,8151	-1,4096	4,4055	4,17	555,25	75
4	-2035,81897	-5,6518	-0,6830	4,9988	8,42	518,01	65
5	-1796,25933	-6,2233	-0,9851	5,2382	5,74	448,50	52
6	-1194,49308	-5,9212	-1,1640	4,7538	4,63	364,40	46
7	-2055,15099	-5,9076	-0,4109	5,4967	5,83	607,64	75
8	-1860,34987	-5,6709	1,3687	4,3022	6,50	576,70	79
9	-2122,88610	-6,1716	-0,2123	5,8293	9,02	342,19	30
10	-1156,59928	-5,8451	-1,1347	4,7104	4,25	349,39	45
11	-1577,85439	-5,4015	-1,1946	4,2069	5,69	495,63	70

Путем анализа разности энергий ВЗМО и НВМО с использованием метода, разработанного К. Фукуи [14], были вычислены значения (ΔF , eV) (таблица 3):

$$\Delta F = |E_{ВЗМО} - E_{НВМО}|$$

Величина (ΔF) показывает, что чем меньше ее значение, тем меньше энергии необходимо для перехода одного электро-

на с ВЗМО на НВМО, а следовательно, и перехода молекулы в возбужденное состояние [15]. Эта величина может коррелировать с экспериментально установленной способностью соединений **1–11** проявлять биологическую [16], в частности анальгетическую активность (таблицы 2, 3).

Из-за высокой вариативности структур исследованных азотсодержащих гетероциклов **1–11** (таблица 1) какой-либо общей

корреляции между расчетными параметрами молекул (таблица 3) и их анальгетической активностью проследить нам не удалось. В то же время поиск удобной и универсальной математической модели (для применения ее в практическом русле) при создании соответствующих биологически активных веществ является актуальной задачей, чтобы в дальнейших исследованиях оперировать уже не корреляционными полями, а уравнениями (моделями).

Анализ разности энергий ВЗМО и НВМО по методу К. Фукуи в ряде случаев позволяет обнаружить наиболее перспективные объекты для дальнейших исследований, причем только для соединений, обладающих сходной структурой (изомеров, гомологов и аналогов). Однако в изученной серии соединений **1–11** какой-либо закономерности при анализе данных, приведенных в таблицах 2 и 3, выявить не удалось. Например, в исследованном ряду замещенных хроменов (соединения **6, 9, 10**), проявивших невысокую анальгетическую активность, значения ΔF практически невозможно как-то сопоставить с уменьшением количества укусных корчей (таблицы 2, 3). Эти же выводы относятся и к анализу величин дипольных моментов. Их разброс от 2,38 до 9,06 Дб тоже никак не коррелирует с анальгетической активностью. Также не выявлено каких-либо закономерностей при сравнении анальгетической активности изученных соединений с числом атомов, входящих в состав их молекул (N), и величинами молекулярных масс (M).

Качественный анализ полученных результатов (таблицы 1, 2) с целью выявления функциональных групп, введение которых в исследуемые соединения является наиболее перспективным с точки зрения повышения анальгетической активности, продемонстрировал следующие закономерности. Наличие 1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксамидных (соединения **1, 2, 5**), диметиламинных (соединения **1, 4**), арилизоксазольных групп (соединения **1, 5, 7, 8**) приводит к повышению анальгетической активности. В случае соединений **7, 8** наблюдается снижение анальгетической активности из-за антагонизма действия других функциональных групп. К снижению анальгетической активности приводят функциональные группы 1H-1,2,3-триазол-4-ильные (соединения **8, 11**), 2-амино-4H-пиран-3-карбонитрильные (соединения **6,**

9, 10). В случае соединения **6** увеличение анальгетической активности обусловлено наличием 5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ильной группы – гомолога 5-(3,4-диметилфенил)изоксазол-3-ильной группы (см. соединение **4**). Производные хирина **8, 11** и (3aSR,4SR,9SR,9aRS)-9-[(RS)-1-этил-2,5-диоксопирролидин-3-ил]-2-(4-фторфенил)-3-оксо-2,3,3а,4,9,9а-гексагидро-1H-бензо[*f*]-4-карбоксилат **7**, а также соединения **9, 10** не показали анальгетическую активность в тесте «уксусные корчи».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлено, что образцы **1–6** в дозах 25 мг/кг проявляют анальгетическую активность на модели химического раздражения брюшины, проявляя достоверное уменьшение количества укусных корчей у крыс на 51,7%, 49,9%, 45,6%, 44,9%, 40,9% и 38,0% соответственно в сравнении с контролем.

Образцы **7–11** в дозах 25 мг/кг не показали анальгетическую активность в тесте «уксусные корчи».

Полученные путем квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT с применением уровня теории B3LYP1/MIDI энергетические параметры и другие дескрипторы молекул исследованной серии разнотипных по своей структуре азотсодержащих гетероциклических соединений **1–11** никак не коррелируют с их экспериментальной анальгетической активностью и не позволяют данным методом выявлять наиболее перспективные соединения.

Работа выполнена в рамках проекта № ИРН АР19674667 по грантовому финансированию Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан и при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-43-10024) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X23РНФ-051.

SUMMARY

E. A. Dikusar, E. A. Akishina,
I. A. Kolesnik, E. N. Margun, S. G. Stepin,
G. K. Mukusheva, A. R. Zhasymbekova,
N. N. Toigambekova, M. S. Nurmagambetova,
R. B. Seidakhmetova, M. A. Fedoseeva,
D. N. Simakova, V. I. Potkin
ANALGESIC ACTIVITY OF A SERIES

OF NITROGENOUS HETEROCYCLIC COMPOUNDS: EXPERIMENT AND COMPARISON OF THE DATA OBTAINED WITH THE RESULTS OF QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS AB INITIO USING DFT METHOD

This paper presents the data on the study of analgesic activity of 11 nitrogenous heterocyclic compounds on an experimental model of chemical irritation of the peritoneum induced by the introduction of acetic acid and a comparative analysis of the data obtained with the results of quantum chemical calculations ab initio by DFT (density functional theory) method. As a result of the study, it was found that 6 samples in the dose of 25 mg/kg showed analgesic activity on the model of chemical irritation of the peritoneum showing significant decrease in the number of acetic cramps in rats by 51.7–38.0% compared with the control one and 5 samples did not show any analgesic activity in this test. In order to identify the dependence of analgesic activity of the nitrogenous heterocycles studied on their chemical composition and electronic structure an analysis of such descriptors in biological activity as boundary orbitals which are the energy of the upper occupied molecular orbital and the energy of the lower vacant molecular orbital was carried out. The energy parameters of molecules obtained as a result of ab initio quantum chemical calculations by the DFT method using the B3LYP1/MIDI theory level do not correlate in any way with analgesic activity.

Keywords: analgesic activity, nitrogenous heterocycles, sodium diclofenac, isoxazole, isothiazole, quinolone, density functional theory, Fukui method.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарева, А. А. Анальгетическая активность замещенных 1-(2-имидазолэтил)-3-пирролин-2-онов / А. А. Пономарева, А. С. Юрченко, Н. Н. Касимова // Фармация и фармакология. – 2014. – Т. 2, № 6. – С. 99–102.
2. Анальгетическая активность новых производных серосодержащих ди- и тетрагидропиридинов в тесте горячей пластины / Е. Ю. Бибики [и др.] // J. of Siberian medical sciences. – 2021. – № 3. – С. 45–55.
3. Анальгетические и противовоспалительные свойства новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов / В. И. Павловский [и др.] // Вісник Одеського національного університету. Хімія. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 28–37.
4. Синтез и анальгетическая активность N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фе-

нилгидразоно)бутанамидов [Электронный ресурс] / И. Н. Чернов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. – Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=11962>. – Дата доступа: 06.06.2024.

5. *In vivo* модели для изучения анальгетической активности / Д. А. Бондаренко [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 84–94.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 2005. – 832 с.

7. General Atomic and Molecular Electronic Structure System / M. W. Schmidt [at al.] // J. of computational chemistry. – 1993. – Vol. 14, N 7. – P. 1347–1363.

8. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga [at al.]. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – Vol. 16. – 426 p.

9. Функционально замещенные амиды изотиазол- и изоксазолкарбоновых кислот / Е. А. Дикусар [и др.] // Журн. органич. химии. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 554–560.

10. Синтез функциональных производных хлорзамещенных изотиазолов / Е. Н. Маргун [и др.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2024. – Т. 60, № 3. – С. 215–221.

11. Quinine Esters with 1,2-Azole, Pyridine and Adamantane Fragments / G. K. Mukusheva [at al.] // Molecules (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 27, N 11. – P. 3476.

12. Синтез новых 1,2,3-триазольных производных хинина / Е. А. Акишина [и др.] // Химия и технология растительных веществ: тез. докл. XIII Междунар. конф. со школой молодых ученых, 28 мая – 1 июня 2024 г., г. Сыктывкар / ред.: А. В. Кучин [и др.]. – Сыктывкар: Ин-т химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, 2024. – Т. 1. – С. 7.

13. Поиск физиологически активных субстанций среди конъюгатов 3,6а-эпокси-изоиндоло-7-карбоновых кислот с биоактивными и природными молекулами / Е. Н. Маргун [и др.] // Сборник тезисов докладов Девятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии», 28 мая – 1 июня 2024 г., г. Сыктывкар: в 2 т. / под ред. К. В. Кудрявцева, Е. М. Паниной. – Киров: Кировская обл. тип., 2024. – Т. 2. – С. 90.

14. Каталитический синтез цинхофенсодержащих ксантенов / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестн. фармации. – 2023. – № 3. – С. 66–72.

15. Fukui, K. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons / K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu // Thej. of chem. physics. – 1952. – Vol. 20, N 4. – P. 722–725.

16. Дьюар, М. Теория возмущений молекулярных орбиталей / М. Дьюар. – Москва:

Мир, 1977. – 696 с.

17. Putz, M. V. DFT chemical reactivity Driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs / M. V. Putz, A. M. Putz // Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry / ed: M. V. Putz, D. M. P. Mingos. – Berlin: Springer Link, 2013. – P. 181–231.

REFERENCES

1. Ponomareva AA, Iurchenko AS, Kasimova NN. Analgesic activity of substituted 1-(2-imidazoleethyl)-3-pyrrolin-2-ones. *Farmatsiia i farmakologiya*. 2014;2(6):99–102. doi: 10.19163/2307-9266-2014-2-6(7)-99-101. (In Russ.)

2. Bibik Elu, Kurbanov LI, Grigorian SA, Krivokolysko DS, Kudrina MA, Pankov AA i dr. Analgesic activity of new derivatives of sulfur-containing di- and tetrahydropyridines in the hot plate test. *J of Siberian medical sciences*. 2021;(3):45–55. (In Russ.)

3. Pavlovskii VI, Kabanova TA, Khalimova EI, Andronati SA. Analgesic and anti-inflammatory properties of new 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones. *Visnik Odes'kogo natsional'nogo universitetu. Khimiia*. 2013;18(3):28–37. (In Russ.)

4. Chernov IN, Bukanova EV, Makhmudov RR, Shumikova IN, Igidov NM, Chashchina SV. Synthesis and analgesic activity of N-substituted 4-aryl-2,4-dioxo-3-(2-phenylhydrazono) butanamides [Elektronnyi resurs]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2014;(1). Rezhim dostupa: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=11962>. Data dostupa: 06.06.2024. (In Russ.)

5. Bondarenko DA, D'iachenko IA, Skobtsov DI, Murashev AN. In vivo models for studying analgesic activity. *Biomeditsina*. 2011;(2):84–94. (In Russ.)

6. Khabriev RU, redaktor. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2-e izd, pererab i dop. Moskva, RF: Meditsina; 2005. 832 s. (In Russ.)

7. Schmidt MW, Baldrige KK, Boatz JA, Elbert ST, Gordon MS, Jensen JH et al. General Atomic and Molecular Electronic Structure System. *J Comput Chem*. 1993;14(7):1347–63. doi: 10.1002/jcc.540141112

8. Huzinaga S, Andzelm J, Radzio-Andzelm E, Sakai Y, Tatewaki H, Klobukowski M. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1984. Vol. 16. 426 p

9. Dikumar EA, Petkevich SK, Zhukovskaia NA, Zvereva TD, Kurman PV. Functionally substituted amides of isothiazole and isoxazole carboxylic acids. *Zhurn organich khimii*. 2019;55(4):554–60. doi: 10.1134/S0514749219040086. (In Russ.)

10. Margun EN, Kolesnik IA, Akishina EA,

Dikumar EA, Logvinenko NA, Volchkov NS i dr. Synthesis of functional derivatives of chlorine-substituted isothiazoles. *Vestsi Nats akad navuk Belarusi. Seryia khim navuk*. 2024;60(3):215–21. doi: 10.29235/1561-8331-2024-60-3-215-221. (In Russ.)

11. Mukusheva GK, Zhasymbekova AR, Seidakhmetova PB, Nurkenov OA, Akishina EA, Petkevich SK et al. Quinine Esters with 1,2-Azole, Pyridine and Adamantane Fragments. *Molecules*. 2022;27(11):3476. doi: 10.3390/molecules27113476

12. Akishina EA, Margun EN, Dikumar EA, Mukusheva GK, Zhasymbekova AR, Seidakhmetova RB i dr. Synthesis of new 1,2,3-triazole derivatives of quinine. V: Kuchin AV, Chukicheva Iu, Buravlev EV, Dvornikova IA, redaktory. *Khimiia i tekhnologiya rastitel'nykh veshchestv: tez dokl XIII Mezhdunar konf so shkoloj mo-lodykh uchenykh; 2024 28 Maia – 1 Iiunia; Syktyvkar. Syktyvkar, RF: In-t khimii FITs Komi NTs UrO RAN; 2024. T. 1. s. 7. (In Russ.)*

13. Margun EN, Akishina EA, Dikumar EA, Zhukovskaia NA, Kolesnik IA, Koval'skaia SS i dr. Search for physiologically active substances among conjugates of 3,6a-epoxyisoindolo-7-carboxylic acids with bioactive and natural molecules. V: Kudriavtseva KV, Panina EM, redaktory. *Sbornik tezisov dokladov Deviatoi Mezhdistsiplinarnoi konferentsii «Molekuliarnye i Biologicheskie aspekty Khimii, Farmatsevtiki i Farmakologii»*, 28 maia – 1 iiunia 2024 g, g. Syktyvkar: v 2 t. Kirov, RF: Kirovskaja obl tip; 2024. T. 2. s. 90. (In Russ.)

14. Dikumar EA, Akishina EA, Stepin SG, Polikarpov AP, Potkin VI. Catalytic synthesis of cinchophene-containing xanthenes. *Vestn farmatsii*. 2023;(3):66–72. doi: 10.52540/2074-9457.2023.3.66. (In Russ.)

15. Fukui K, Yonezawa T, Shingu H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J Chem Phys*. 1952;20(4):722–5. doi: 10.1063/1.1700523

16. D'iuar M. Molecular orbital perturbation theory. Moskva, RF: Mir; 1977. 696 s. (In Russ.)

17. Putz MV, Putz AM. DFT chemical reactivity Driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs. V: Putz MV, Mingos DMP, editors. *Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry*. Berlin, Germany: Springer Link; 2013. p. 181–231

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13,
Институт физико-органической
химии НАН Беларуси,
тел. 397-16-00 (г. Минск),
e-mail: evgen_58@mail.ru,
Дикусар Е. А.

Поступила 17.06.2024 г.